

ACTA PHYSIOLOGICA LATINO AMERICANA

FISIOLOGÍA, FARMACOLOGÍA, BIOQUÍMICA Y CIENCIAS AFINES

VOLUMEN X

1960

Nº 4

SUMARIO

EFFECT OF LOW CONCENTRATIONS OF OXYTOCIN ON THE UTERINE RESPONSE TO ELECTRICAL STIMULATION. — C. A. Fielitz, V. H. González Panizza and R. Caldeyro-Barcia	201
INFLUENCE OF CARDIAC ACTIVITY ON CORONARY FLOW CONTROL. — R. C. Douglas, V. Armengol and J. Talesnik	205
DIRECT AND INDIRECT CORONARY REACTIONS DUE TO DIFFERENT VASOACTIVE FACTORS. — C. R. Douglas and J. Talesnik	217
FACTORES QUE MODIFICAN EL FLUJO CORONARIO MEDIO EN EL CORAZÓN AISLADO DEL PERRO. — E. López Mendoza y D. Benítez Albanes	228
REPONSES RESPIRATOIRES DU CHIEN A L'ALCALOSE METABOLIQUE AIGUE. — A. J. Roncoroni, J. J. Pocidaló, J. Lissac et J. L. Amiel	241
WATER UPTAKE THROUGH THE TOAD'S SKIN. — Julia Uranga	257
PROCEEDINGS OF THE ARGENTINE SOCIETY OF BIOLOGY	258
ÍNDICE, Autores	262
Materias	263

ÓRGANO OFICIAL DE LA
ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS

ACTA PHYSIOLOGICA LATINOAMERICANA

Organo oficial de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas

COMITE EDITORIAL

Bernardo A. Houssay (Argentina)
Editor Jefe

Sección FISIOLOGIA:	Arturo Rosenblueth (México) Virgilio G. Foglia (Argentina)
Sección FARMACOLOGIA:	Jorge Mardones (Chile) Enrique Hug (Argentina)
Sección BIOQUIMICA:	Julio Cabello (Chile) Alejandro Paladini (Argentina)
Sección BIOFISICA:	Carlos Chagas (Brasil) Enrique Strajman (Argentina)
Sección SOCIEDADES REGIONALES:	José L. Duomarco (Uruguay) Andrés O. M. Stoppani (Argentina)

COMITE ASESOR

(Representantes de Sociedades Regionales)

Argentina:	Eduardo de Robertis, Alberto B. Houssay, Juan Carlos Fasciolo
Brasil:	Carlos Chagas, Gastão Rosenfeld, Miguel R. Covián
Chile:	Fernando Huidobro, Sergio Lecannelier
Colombia:	K. C. Mezey
Cuba:	Tomás Durán Quevedo
México:	J. J. Izquierdo
Perú:	Alberto Hurtado
Uruguay:	Roberto Caldeyro Barcia
Venezuela:	Francisco de Venanzi

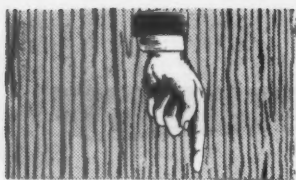
SECRETARIO DE REDACCION:
MANUEL R. MALINOW

ADMINISTRADORA:
JOSEFINA YANGUAS

Suscripción: cada tomo (4 números trimestrales) m\$ⁿ 250.—
Exterior u\$s 7,50

SECRETARIA DE REDACCION
Y ADMINISTRACION:

Obligado 2490, Buenos Aires, Argentina



estímulo metabólico directo



La L-triiodotironina es probablemente la etapa final de la hormona tiroactiva.

- De acción directa en los procesos metabólicos celulares.
- Constituye un tratamiento seguro y fácilmente controlable de los **estados hipometabólicos** y de la obesidad, dismenorreas, insuficiencia metabólica de la vejez, etc.

Dosología: 20 a 60 microgramos repartidos en dos o tres tomas diarias.

Presentación: frasco con 50 comprimidos ranurados (cada comprimido contiene 20 microgramos de L-triiodotironina sódica).



TRI- IODO-TIRONINA GLAXO



LABORATORIOS GLAXO (Argentina) S. A. C. e I



Si ante un proceso diarreico se desea disponer de un preparado que

- Actúe en las afecciones diarreicas de cualquier tipo
- Posea acción antibacteriana y antiparasitaria positivamente amplia
- Haga desaparecer con rapidez las molestias concomitantes
- No altere la flora intestinal fisiológica, y
- Sea de muy buena tolerancia...

la elección debe recaer entonces en el

Mexaformo

C I B A

antidiarreico de amplísimo espectro antibacteriano y antiparasitario, rápidamente eficaz en los procesos de más variada etiología. La dosis corriente para adultos es 1 gragea tres veces por día. A título profiláctico: 1-2 grageas cada 24 horas.

Mexaformo® es una asociación de Vioformo®, Entobex® y Antrenyl®. Envases con 20 grageas

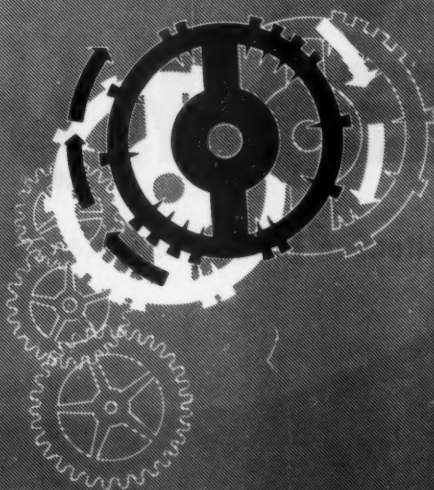
*El
psicorregulador
de doble
acción
compensada*

pacificante
regulador
psicovegetativo

presentación:
envases con
20 grageas



QUIMICA ARGENTIA S. R. L.
Viamonte 2467
47-2128 - 8031



calma sin deprimir



LOGRAMIN[®]

entona sin excitar



ALTAS
CONCENTRACIONES
PARA TRATAMIENTOS
INTENSIVOS



Ephynal

vitamina E sintética - acetato de DL- α - tocoferol

ROCHE

COMPRIMIDOS de 200 mg.

AMPOLLAS de 300 mg.

OTRAS PRESENTACIONES:

COMPRIMIDOS de 10 y 50 mg.

AMPOLLAS de 30 mg.

PRODUCTOS ROCHE S.A. QUIMICA E INDUSTRIAL

CASILLA DE CORREO 1893 - BUENOS AIRES



presenta

SYNTOCINON

primer preparado de oxitocina sintética

El Syntocinón no contiene
vasopresina, no provocando por
lo tanto modificaciones tensionales
clínicamente significativas.

Presentación: Cajas de 3 ampollas de 5 U. I.

Cajas de 3 ampollas de 10 U. I.

Envases para hospitales: 50 ampollas de 5 U. I. y de 10 U. I.

DBI

Marca reg. de Clorhid. de Fenformina

el agente hipoglicémico oral
de "amplio alcance"
... reduce con seguridad el azúcar
sanguíneo en la diabetes ligera,
moderada y grave, en niños y adultos

empiece despacio vaya despacio

Venta, distribución y atención del cuerpo médico

CASIMIRO POLLEDO S. A.

Comercial - Ganadera - Industrial e Inmobiliaria

ALSINA 2934

T.E. 97 1071/75

BUENOS AIRES

La norma de "¡empiece despacio! ¡vaya despacio!" en el uso de DBI, permite a un número máximo de diabéticos disfrutar de la comodidad, bienestar fide de la terapéutica por vía oral en casos de:

diabetes del adulto, estable
diabetes inestable (labil)
diabetes juvenil
diabetes resistente a la
sulfonilurea

"¡Empiece despacio! ¡vaya despacio!" Significa dosis inicial pequeña (25 ó 50 mg en dosis fraccionadas, por día) con aumentos pequeños (25 mg) cada tercer o cuarto día hasta que los niveles de azúcar sanguíneos quedan regulados adecuadamente. La inyección de insulina se reduce gradualmente al par que se aumenta la dosis de DBI. Con DBI solo se logra generalmente dominio satisfactorio de la diabetes estable ligera.*

Con la norma "¡empiece despacio! ¡vaya despacio!"

Más de 3000 diabéticos sometidos a tratamiento diario con DBI se han estudiado cuidadosamente por períodos varios hasta de tres años. No se notaron cambios histológicos ni funcionales en el hígado, sangre, riñones, corazón ni en otros órganos.

DBI (Nl-β-fenetilbiguanida) se ofrece en tabletas blancas, ranuradas, de 25 mg cada una, en frascos de 30 y 100.

* Nuestros representantes en cada país enviarán, asolicitud, un librito con instrucciones completas sobre la dosis para cada clase de diabetes y demás información pertinente.

un logro original de los laboratorios de investigación de

u. s. vitamin & pharmaceutical corporation

Arlington-Funk Laboratories

Nueva York, E.U.A.

4ª REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA "ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS" (ALACF)

La "Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas" realizará del 4 al 8 de Julio de 1961 su IVª Reunión Científica en Ribeirão Preto, Estado de São Paulo, Brasil.

El programa científico a ser desarrollado constará de presentación de comunicaciones, conferencias y simposios. Las comunicaciones serán leídas durante los días 5, 6 y 7, por la mañana. Esos mismos días, a la tarde, habrá dos conferencias y dos simposios diarios.

Algunos de los temas seleccionados para las conferencias y simposios son: Polipéptidos Vasoactivos, Diabetes Experimental, Psicofisiología, Transmisión Neuromuscular, Fisiología Uterina, etc.

El sábado 8 por la mañana, se realizará la sesión de clausura después de una Mesa Redonda sobre Enseñanza e Investigación en la América Latina.

La Comisión Organizadora tiene en preparación un programa correlativo de actividades sociales. Habrá asimismo facilidades para los participantes que desearan visitar otras localidades del Brasil, incluso Brasilia.

La organización de esta Reunión está a cargo de la Sociedad de Biología de Ribeirão Preto. La inscripción será cerrada el 28 de Febrero y los resúmenes de los trabajos serán recibidos hasta el 31 de Marzo. Toda información, solicitud de inscripción o envío de comunicaciones deberá ser dirigido a:

Profesor Miguel R. Covián
Faculdade de Medicina
Ribeirão Preto (Estado de São Paulo)
BRASIL

4th MEETING OF THE "ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS" (ALACF)

The 4th Meeting of the "Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas" (ALACF) will be held in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, July 4-8, 1961.

The scientific program will contain communications, lectures and symposia. The communications will be delivered in the morning of July 5, 6 and 7; the lectures and symposia will take place in the afternoon of the same days.

For the lectures and symposia some subjects have been selected as: Vaso-active Polypeptides, Experimental Diabetes, Psychophysiology, Neuromuscular Transmission, Uterine Physiology, etc.

The meeting will close in the morning of July 8 with the final Session after a Round Table on "Teaching and Research in Latin America".

The Organizing Committee is also preparing a program of social entertainments and also the participants will be given facilities to visit other cities in Brazil including Brasília.

The organization of the meeting will be sponsored by the Society of Biology of Ribeirão Preto. Deadline for registration: February 28, 1961. Deadline for the abstracts of communications and lectures: March 31, 1961.

All correspondence related to information, registration and abstracts should be addressed to:

*Profesor Miguel R. Covián
Faculdade de Medicina
Ribeirão Preto (Estado de São Paulo)
BRASIL*

EFFECT OF LOW CONCENTRATIONS OF OXYTOCIN ON THE UTERINE RESPONSE TO ELECTRICAL STIMULATION (*)

C. A. FIELITZ, V. H. GONZÁLEZ PANIZZA and
R. CALDEYRO-BARCIA

(Servicio de Fisiología Obstétrica, Facultad de Medicina,
Montevideo, Uruguay)

GONZÁLEZ-PANIZZA et al.⁽⁹⁾ have estimated that the blood concentration of oxytocin required for a physiological stimulation of the pregnant human uterus would be of a few micro-units, less than 20 per milliliter of blood, i.e., in the order of 10^{-12} g/ml.

The mechanism by which these low concentrations are able to cause the strong uterine contractions of labor, remains unknown. There is however, some indirect evidence suggesting that "physiological" concentrations of oxytocin would increase the excitability of the uterine muscle, enabling a greater number of myometrial fibers to respond to endogenous liminal stimuli arising from pacemaker areas of the organ.

Csapo⁽²⁾ reported that oxytocin, in relatively high concentrations (100 μ U/ml), increased 2.5 times the tension developed by the isolated rabbit

uterus in response to threshold electrical stimuli, and interpreted this effect by a lowering of the excitability threshold of the myometrium.

The purpose of the present paper is to study "in vitro" the uterine effects of the low concentrations of oxytocin, which according to González-Panizza et al.⁽⁹⁾ cause a physiological stimulation of the "in situ" pregnant human uterus. These concentrations are about 100-200 times lower than those employed by Csapo⁽²⁾ in his "in vitro" studies.

METHOD

Virgin albino female rats, of 180-220 grams of weight were injected one μ g of stylboestrol per 100 grams. When the vaginal smear indicated that the animal was in proestrus (12-16 hours after injection) the rats were struck in the nape and bled to death. One uterine horn was excised and hung between two platinum wires in an air chamber at 28°C. The uterus was super-

(*) This investigation has been aided by a grant from the Josiah Macy Jr. Foundation, New York, and by a grant from de Rockefeller Foundation.

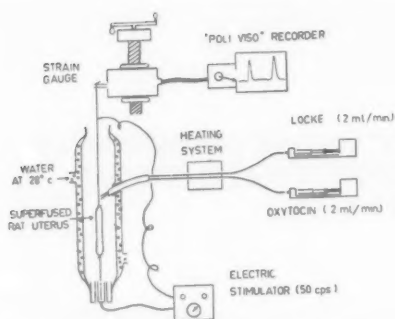


FIG. 1.—Schematic representation of the system of perfusion, stimulation and isometric recording of "in vitro" rat uterus. For the perfusion of the organ, two slow-injector units, one for the Locke solution and the other for the oxytocin solution have been employed. Both operate at the same speed.

fused according to the technique described by Gaddum⁽⁶⁾ using a low-calcium Locke⁽⁷⁾ infused by a slow injector apparatus (Palmer) at the rate of 2 ml/min (fig. 1). The uterine contractions were recorded isometrically by means of a sensitive Strain Gauge (Statham Model G7A 0.3 oz.) and a Sanborn Poly Viso. The length of the strips was adjusted in order to have a resting tension of 0.1 gm. The experiments were performed with preparations exhibiting no spontaneous contractions. At intervals of 3 minutes the uterus was stimulated with A.C., 50 c.p.s. of 2.6 volt and during 5-15 seconds. In each experiment the voltage and the duration of the current were kept constant.

After obtaining steady uterine responses to the electrical stimuli, a solution of oxytocin (Syntocinon Sandoz) in Locke, supplied by a second slow injector apparatus at the same rate of 2 ml/min, was used instead of the Locke solution for perfusing the uterus 2 ml/min, was used instead of the concentration of oxytocin ranged from 0.5 to 800 microunits per milliliter.

RESULTS

When used in concentrations lower than 3 μ U/ml, oxytocin "per se", i.e. in absence of electrical stimulation, did not produce uterine contractions, even if the perfusion of oxytocin was continued for 10-20 minutes. But in all cases these low concentrations of oxytocin markedly enhanced the uterine response to electrical stimulation, as shown by the increased tension developed by the contractions. Fig. 2 illus-

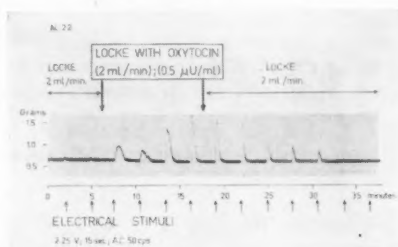


FIG. 2.—Isometric recording of the contractions of the superfused rat uterus. Electrical stimuli (indicated by arrows at the bottom) every 3 minutes with A.C., 50 c.p.s., 2.25 volt during 15 seconds. Before oxytocin the uterine contractions developed a tension of 0.04 g. During oxytocin perfusion the tension increased up to 1.0 g. The effect of oxytocin diminishes gradually after the end of oxytocin perfusion.

trates the effect of 0.5 μ U/ml of oxytocin on the uterine response to liminal stimulation; before oxytocin, the contractions developed a tension of about 0.04 grams, and during the oxytocin perfusion the tension increased up to 1.0 gram. This facilitating effect is already visible 2 minutes after the onset of oxytocin perfusion, and reaches its maximum value about 10 minutes later. The effect diminishes gradually when the perfusion of oxytocin was discontinued and disappeared in about 15 minutes.

With slightly higher concentrations of oxytocin (2 μ U/ml) the facilitating

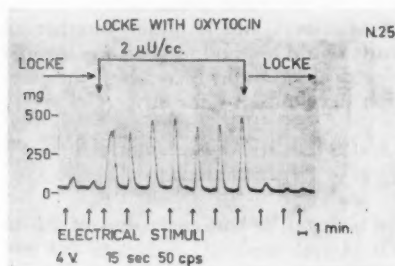


FIG. 3.—Same method as in figure 2. Before oxytocin the contractions developed a tension of about 0.05 gm. During the perfusion of oxytocin the average tension increased to about 0.4 gm. The effect disappeared very rapidly after the end of the perfusion.

effect reached almost maximum values in about one minute after the onset of oxytocin perfusion (fig. 3).

Effect of high concentrations of oxytocin.—Concentrations of oxytocin of 100 μ U/ml perfused during one minute caused one uterine contraction (in the absence of electrical stimulation) within 30 seconds of the onset of oxytocin perfusion. The uterine response to one electrical stimulus applied about one

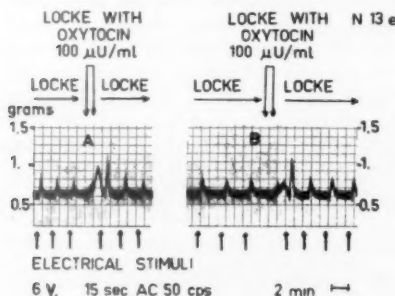


FIG. 4.—Same method as in figures 2 and 3. Oxytocin in high concentration (100 μ U/ml) perfused during one minute caused one uterine contraction, and enhanced the response to subsequent electrical stimulation. In A, the contractions caused by oxytocin is stronger than in B (same uterus, half an hour later) but the enhancing effect of oxytocin is identical in both records.

minute after the end of oxytocin perfusion, was much higher than before oxytocin (fig. 4 A and 4 B). In fig. 4 B, the contraction caused directly by oxytocin was smaller than in fig. 4 A (same uterine horn, half an hour earlier); however, the enhancement of the uterine response to electrical stimulation was of similar value in both records. This fact suggests a certain independence between both effects of oxytocin.

The uterine contraction caused by 800 μ U/ml of oxytocin perfused during

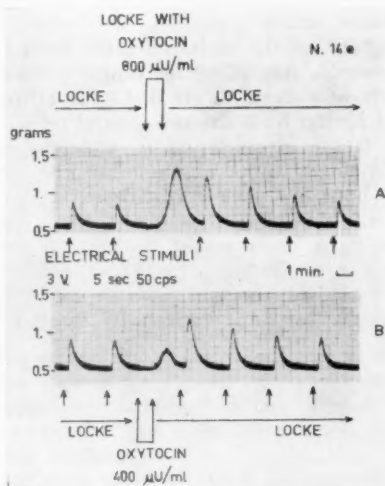


FIG. 5.—Same method as in figures 2, 3 and 4. Oxytocin in concentration of 800 μ U/ml (A) caused a stronger uterine contraction than in 400 μ U/ml (B), but the enhancement of the response to subsequent electrical stimulation is the same for both concentration.

80 seconds (fig. 5 A) was approximately 4 times stronger than that caused by 400 μ U/ml perfused during the same time interval (fig. 5 B). However, the enhancement of the uterine response to electrical stimulation is the same for 400 and 800 μ U/ml, suggesting that these high concentrations are already supramaximal for the facilitating effect

of oxytocin, even though they are not supramaximal for the direct oxytocic effect of the hormone.

DISCUSSION

There is general agreement [Csapo (3-6), Jung (10-12); Coutinho and Csapo (1), Marshall (13)] that oxytocin acts on the membrane of the myometrial cell rather than in the contractile myoplasm. Jung (10-12) and Marshall (13) found that oxytocin lowers the resting membrane potential of the myometrium, which approaches the "critical" value, and the excitability threshold is lowered. According to Jung (12) these effects of oxytocin are due to an efflux of K^+ ion from the myometrial cells.

If the myometrium is made up of functional units which follow the all-or-none law, and with different excitability thresholds [Csapo (2)], only a few of these units would contract in response to liminal electrical stimuli. Physiologic concentrations of oxytocin would lower the excitability threshold

of all fibers and a larger number of units would respond to the same liminal electrical stimuli, increasing the tension developed by the strip [Csapo (2)].

SUMMARY

Oxytocin in concentrations of 0.5 to $2.0 \mu U/ml$ markedly enhances the tension developed by the superfused rat uterus in response to threshold electrical stimulation. A possible mechanism of this effect of oxytocin is the lowering of the excitability threshold by myometrial fibers which would enable a larger number of fibers to respond to the threshold stimuli.

These low concentrations are within the range which has been estimated to produce physiological stimulation of the pregnant human uterus "in situ".

In the absence of electrical stimulation these low concentrations of oxytocin do not cause uterine contractions; for this purpose, concentrations higher than $3 \mu U/ml$ are usually required.

REFERENCES

- (1) COUTINHO, E. M. AND CSAPO, A.: *J. gen. Physiol.*, 1959, 43, 13.
- (2) CSAPO, A.: *Amer. J. Physiol.*, 1954 a, 177, 348.
- (3) CSAPO, A.: *Nature*, (Lond.) 1954 b, 173, 1019.
- (4) CSAPO, A.: *Recent Progr. Horm. Res.*, 1956, 12, 403.
- (5) CSAPO, A.: *Ann. New York Acad. Sci.*, 1959, 81, 453.
- (6) CSAPO, A.: in: *Oxytocin*, Pergamon Press, London 1960.
- (7) FITZPATRICK, R. J.: in: *Oxytocin*, Pergamon Press, London 1960.
- (8) GADDUM, J. H.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, 8, 321.
- (9) GONZÁLEZ-PANIZZA, V. H., SICA-BLANCO, Y. AND MENDEZ-BAUER, C. J.: in: *Oxytocin*, Pergamon Press, London 1960.
- (10) JUNG, H.: *Archiv. f. Gynäk.*, 1957 a, 190, 194.
- (11) JUNG, H.: *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1957 b, 265, 342.
- (12) JUNG, H.: in: *Oxytocin*, Pergamon Press, London 1960.
- (13) MARSHALL, J.: *Amer. J. Physiol.* 1960, (in press).

INFLUENCE OF CARDIAC ACTIVITY ON CORONARY FLOW CONTROL

R. C. DOUGLAS, VILMA ARMENGOL and J. TALESNIK
(*Department of Physiopathology, Medical School, University of Chile, Casilla 6510, Santiago de Chile*)

THERE is, so far, little agreement on the action of efferent nervous fibers on the coronary vessels. Opinions also vary as to the mechanism that governs the reaction of vessels to stimuli from cardiac nerves (11, 26, 53, 63, 65). Some authors believe that cardiac nerves may act directly on the tonus of the vessels of the heart (4, 20, 23, 24, 27, 34, 39) and others support the theory that coronary reactions result from metabolic changes due to modifications of cardiac activity produced by nervous stimulation (1, 6, 13, 14, 20, 29, 30, 40, 54, 60, 61, 64, 68). In fact it has been pointed out that there is a close relationship between heart activity and coronary flow (3, 5, 8, 11, 16-18, 21, 28, 29, 37, 48, 50, 51, 52, 56, 57, 64, 66-69).

The present study was planned with the purpose of contributing to a better understanding of the mechanisms regulating coronary flow.

METHOD

Thirty-eight experiments were made on the preparation of the cat's vagus-

isolated heart. The animals weighed from 1200 g to 3500 g and were given a dose of 60 mg/Kg of Dial anaesthesia intraperitoneally.

Langendorff's method of perfusion was applied. The afferent and efferent heart vessels were tied up and the coronary outflow was collected from the pulmonary artery. The liquid from the right heart flowed continually by siphon, and therefore the ventricle remained empty even when the heart beat stopped.

Tyrode solution (*) was used at 38°C at a perfusion pressure of 40 mm Hg. Isolated injections of acetylcholine, adrenaline and noradrenaline (**) were

(*) TYRODE SOLUTION, all ingredients (in g) from Merck (Darmstadt):

Sodium chloride	8
Glucose	1
Sodium bicarbonate	1
Calcium chloride	0.2
Potassium chloride	0.2
Magnesium chloride	0.1
Monosodium phosphate ...	0.125
Distilled water to make ...	1000 ml

(**) We are grateful to Winthrop Products, Inc. for their generous help in supplying Levophed and revising the translation of the manuscript.

Received for publication, September 30, 1960.

given in the aortic cannula. Prolonged effect was obtained by adding these in known concentrations to the container of perfusion liquid.

Heart activity was recorded with two isotonic levers connected with the apex of the heart and the left atrium respectively. Coronary inflow and outflow were recorded continuously by flow-meters⁽³¹⁾ that were adapted as shown in the diagram of the perfusion system (fig. 1).

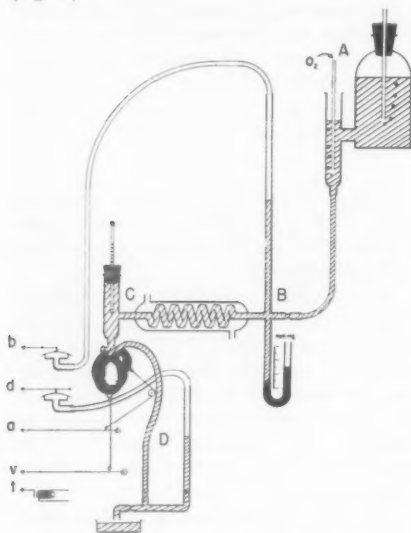


FIG. 1.—Diagram of the perfusion system of the isolated cat's heart.

- A, Reservoir of the perfusion fluid.
- B, Inflow-meter; b, inflow-recorder.
- C, Thermostat.
- D, Outflow-meter; d, outflow-recorder.
- a, Auricular lever.
- v, Ventricular lever.
- t, Time recorder.

Calibrations were taken in each experiment.

Both vagus nerves were stimulated simultaneously 3 cm away from the heart with rectangular pulses of 0.5 msec at frequencies of 6 shocks per

second, voltage was kept slightly above threshold values (300-700 mV); duration of stimulations is shown on the figures.

The frequency of the heart was also modified by warming or cooling the posterior wall of the right auricle with a double current thermode, with temperature varying from 5° to 50°C as indicated on the figures.

When necessary, ventricular fibrillation was induced by applying direct electrical shocks at a frequency of 30 per second.

RESULTS

Acetylcholine and coronary flow

Fig. 2 shows that relatively small doses of acetylcholine (Ach) (0.1 to 0.5 μ g), which initially produce a moderate cardiac depression, increase the coronary inflow and outflow (phase I). After this period of flow increase, a second phase begins, in which the flow decreases. The increase of coronary flow in phase I appears to be unrelated with the degree of cardiac inhibition. In fact, 0.1 μ g of Ach which acts only slightly on the heart, may determine as great a coronary reaction as that produced by 0.5 μ g of Ach, although this amount produces an evident depressor effect on the ventricle.

In phase II it may be observed that the diminution of flow is proportional to the degree of ventricular inhibition. Sometimes the period of coronary flow increase is short and is followed by an early decrease. In these cases it would seem that phase II begins sooner, interfering with the phase I increase in coronary flow.

When the heart is perfused with concentrations of Ach which produce sustained bradycardia, not attaining cardiac standstill, a prolonged increase in the total coronary flow occurs (fig. 2). These variations occur throughout the

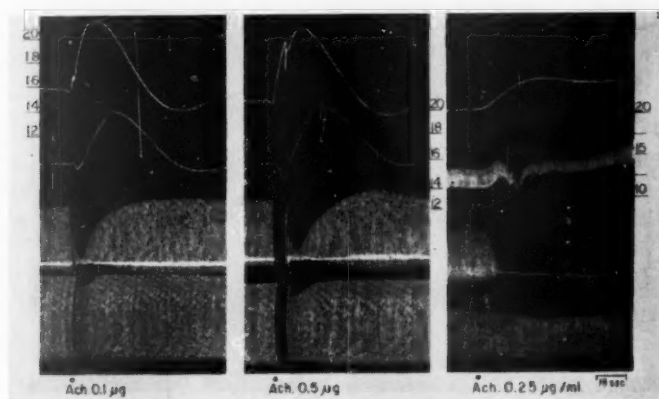


FIG. 2.—Coronary actions of acetylcholine in single doses and during perfusion. From top to bottom: coronary inflow, coronary outflow, auricular contraction and ventricular contraction. On the left side, calibration of the inflow and on the right, calibration of the outflow (ml/min); Ach, acetylcholine.

period of bradycardia and normal levels are obtained only some time after the heart has recovered its frequency.

Vagus stimulation and coronary flow

Stimulation of the vagus modifies heart activity in the same manner as Ach. In the experiment shown on fig. 3 it is clear that brief stimulation of the

vagus produces a small increase of inflow, followed by a reduction, and returning to normal levels once the cardiac frequency has been restored. The outflow, on the other hand, is slightly slowed down and reduced, following the pattern of the inflow.

When the vagus nerves are stimulated for a prolonged period, the decrease in coronary flow is more clearly noticeable (fig. 3) and is closely related

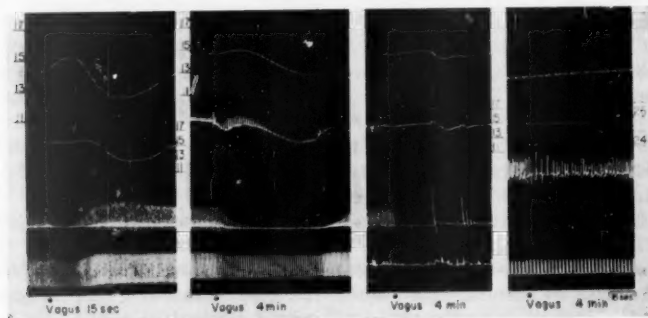


FIG. 3.—Coronary actions of the vagus stimulation in a normal, a fibrillating and a heart with crushed septum. Recording as in Fig. 2. Duration of the stimulations is indicated at the bottom.

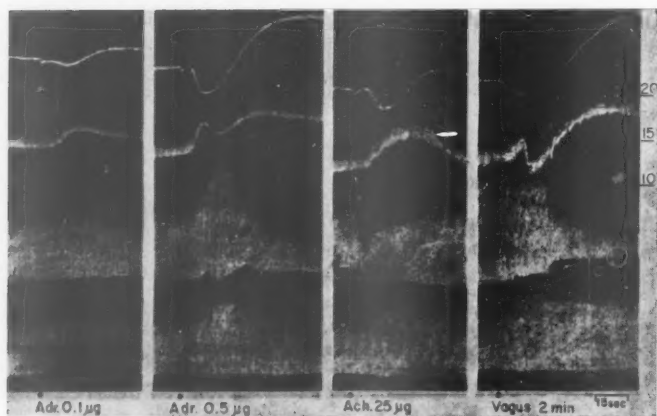


FIG. 4. — Coronary reactions following adrenaline (Adr), acetylcholine (Ach) and vagus stimulation in the atropinized heart. Recording as in Fig. 2.

to ventricular inhibition due to stimulation of the nerve.

Action of adrenaline and noradrenaline on the coronary flow

Fig. 4 shows the influence of adrenaline (Adr) on coronary flow. Since the results obtained with adrenaline were qualitatively similar to those obtained with noradrenaline (Noradr), diagrams showing the latter are omitted. In every case, changes of cardiac activity were accompanied by coronary variations. When cardiac hyperactivity begins, a reduction of inflow and increase of outflow occurs. The imbalance of inflow and outflow is very brief; during the chronotropic and inotropic effects of Adr and Noradr the inflow increases and continues to be high, even when the stimulating effect of the substances on the heart has ceased.

It is important to insist on the fact that the increase in coronary flow due to Adr and Noradr is persistent. In the cases shown on fig. 4, for example, the maximum coronary flow increase obtained by administration of 0.1 and

0.5 μg of Adr, was 13 and 29 % respectively, which occurred 19 and 37 seconds after injection, that is, after the cardiostimulating effects had disappeared. The delay in returning to the previous levels of coronary flow, varied in direct relation with the dose of Adr and Noradr administered.

The coronary effect of the administration of Adr and Noradr (exogenous origin) is similar to that obtained when adrenergic cardiostimulants are set in action (endogenous origin). In fact, when atropine (Atr) is added to the perfusion, the effects produced on the heart by both Ach and by vagal stimulation, are similar to those produced by Adr⁽³²⁾. Furthermore, not only is there similarity in the cardiac action but also in coronary flow variations. In the experiment shown on Fig. 4 Atr was added in concentrations of 2.5×10^{-7} and the action of Ach and vagal stimulation were registered. Even when the concentration of Atr may not have been sufficient to abolish the inotropic effect on the auricle, stimulating effect on the ventricle and coronary flow variations are evident.

Variations in coronary reactivity to ADr, Ach, and vagus stimulation when the heart fibrillates are reversible. In fact, the administration of 0.2-0.3 ml of 10 % KCl, stops fibrillation and restores normal cardiac rhythm; now the coronary reactions to the different

factors under study, recover the characteristics observed in the normally beating heart.

Coronary flow in accelerated and slowed hearts

The increase in cardiac frequency obtained with Atr, of endogenous or exogenous origin, may be imitated by warming the sinus node region. The results of this experiment on the coronary flow are shown in fig. 6. When tachycardia begins, a rapid reduction of inflow with an increase of outflow occurs, followed by a noticeable increase in total coronary flow which persists some time after sinus stimulation has ceased. This reaction, therefore, is very similar to the variations of coronary flow obtained when the heart is accelerated with Atr or Noradr.

Vagal bradycardia can also be imitated by cooling the sinus node. There is great similarity between the behavior of coronary vessels when the heart is depressed by stimulation of the vagus nerve or when the auricular pacemaker is cooled (fig. 6). It is important to insist once more on the fact that reduction of coronary flow is the most

important reaction to prolonged bradycardia.

During ventricular fibrillation, the warming or cooling of the sinus node, determines an increase or decrease respectively, of auricular activity, but no changes in coronary flow occur (Fig. 6). When fibrillation is over and normal rhythm restored, typical coronary reactions to depression or acceleration of the cardiac rhythm may be observed.

Coronary reactions during standstill or low cardiac rhythms

We have previously shown that depressant effects on the ventricle, produced by Ach or vagus stimulation, occur only when the ventricle is under the upper pacemaker. With infrasinus rhythms, the ventricles do not respond to vagus stimulation nor to Ach, whereas reaction to Atr occurs as in normal conditions (⁶²). On this basis, the atrio-ventricular conduction was interrupted by attrition or by injection of 3% procaine in the interventricular septum. When attrition was applied to the septum, infranodal rhythm started immediately. When procaine was used, a prolonged ventricular standstill fol-

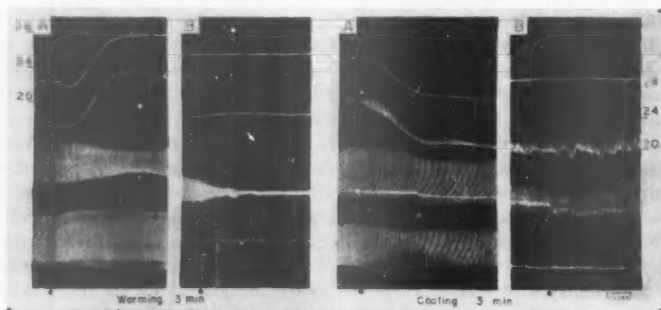


FIG. 6. — Coronary reactions after warming and cooling the sinus node in:
A: normal heart.
B: heart with ventricular fibrillation.
Recording as in Fig. 2.

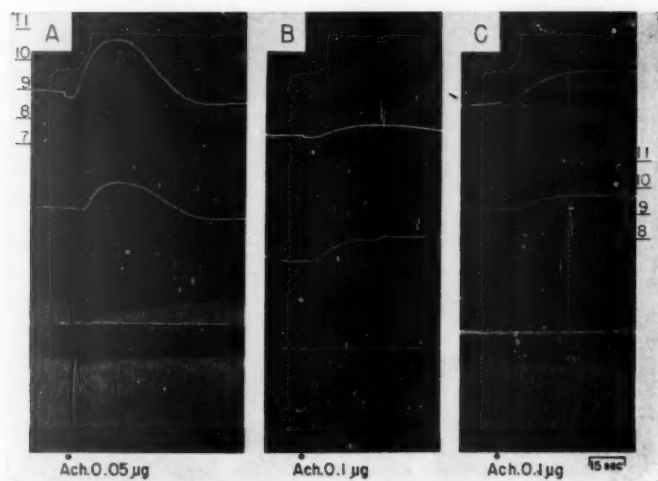


FIG. 7.—Coronary reactions following acetylcholine in:

A: normal heart.

B: procaine standstill.

C: ventricular rhythm during procaine blockade.

Recording as in Fig. 2.

lowed; after some time, ventricular contractions with infrasinus rhythm began.

Fig. 7 shows that Ach does not modify infrasinus rhythm, and the coronary reaction under such conditions is less evident but lasts longer in comparison with the effects obtained before inducing the block. When Ach was injected during the cardiac standstill, the coronary effect was less marked than when the ventricle beat with infranodal rhythm.

The action of Adr on the coronary vessels was evident only if the ventricle maintains rhythmic activity. Fig. 8 shows that if the drug is administered during procaine-induced standstill, there are no coronary vessel reactions, although the auricles clearly show the positive chronotropic and inotropic effects of Adr.

When the vagus nerve is stimulated during atrioventricular block, the de-

pressant effects are evident only in the auricle and fig. 3 shows that under these conditions there are no changes in coronary circulation.

Therefore the response of coronary vessels to Ach, Adr, Noradr or vagus stimulation does not depend on the procedure used to induce cardiac block, since the results obtained were similar whether it was produced by attrition on the interventricular septum or by procaine injection.

DISCUSSION

Coronary flow increases with the administration of single acetylcholine injections, and there is a certain dose-effect relationship. The threshold is lower for coronary action than for cardio-inhibition and therefore, maximum coronary effects may be obtained when only a moderate cardiac depression occurs. Increase of coronary flow may also

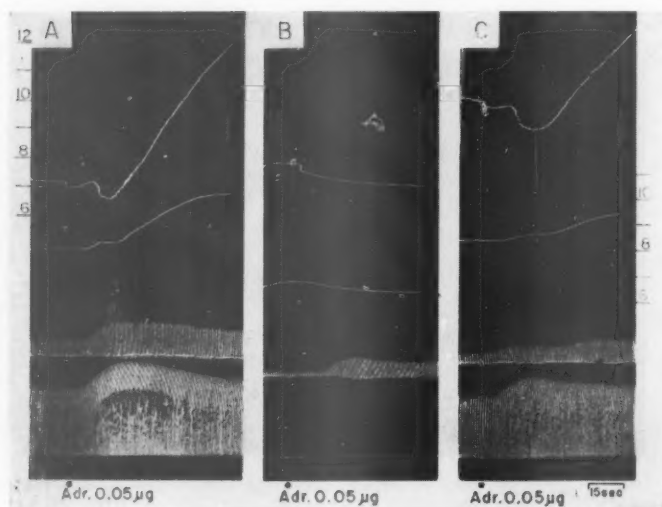


FIG. 8.—Coronary reactions following adrenaline in:

A: normal heart.

B: procaine standstill.

C: ventricular rhythm during procaine blockade.

Recording as in Fig. 2.

be induced by maintaining bradycardia with acetylcholine perfusion.

Worthy of notice is the fact that isolated doses of acetylcholine produce an initial increase of coronary flow (phase I) followed by a period of depression that lasts for some time after the regular heart rhythm has been restored (phase II). With acetylcholine perfusion there is no phase II of coronary flow reduction. The peculiar response observed when isolated doses of acetylcholine are administered might be due to the short action of the drug on the heart, which would allow the appearance of phase II. On the other hand, when acetylcholine is perfused, phase II might be veiled by the prolonged action of the factors determining the increase of coronary circulation. The increase in coronary flow produced by acetylcholine is in agreement with reports by many investigators^{(5, 12, 18,}

27, 28, 42, 49, 56, 61, 68) although a few contradictory results have been reported by others^(59, 69).

Phase I of coronary flow variations produced by acetylcholine could be due to a reduction of tonus by a direct action of the drug on the smooth muscle of the vessels. The fact that phase I is relatively independent from the depressant effect on the ventricle, is in favor of this interpretation. The coronary dilating effect of acetylcholine appears to be in contradiction with results obtained in isolated coronary vessels of several species (man, guinea pig, sheep, ox), in which it induces vascular contraction^(15, 59). However, the coronary vessels used were obviously different from the arterioles or precapillary sphincters, which are the ones most really involved in coronary flow regulation^(55, 65).

Acetylcholine also produced vasodi-

lating action on the fibrillating heart, although it was less evident than in the normal heart. Therefore we may say that during phase I, the decrease of extravascular support is possibly one of the factors responsible for the increase in coronary flow. On the other hand, fibrillation might have a tendency to maintain the heart in a state of semipermanent contraction, and somehow offset the vasodilating action of acetylcholine.

It is interesting to note that when the heart fibrillates or when the ventricles are at a standstill or beat with infrasinus rhythm, or when the acetylcholine doses are too small to modify ventricular contractions, the decrease of coronary flow (phase II) does not appear. Phase I is prolonged as if there were no competition on the part of the mechanisms that determine a decrease in coronary flow.

It is also significant that the small increase in coronary flow that occurs when the vagus nerves are stimulated probably depends on the reduction of extravascular support. This conclusion is based on the fact that variations of coronary flow appear only with concurring variations of frequency and contractility of the heart. No coronary response to stimulation of the nerve is obtained in the fibrillating heart, when the ventricles are stopped or when under infrasinus rhythm. The importance of the extravascular support during phase I, after vagal stimulation, is emphasized because similar results are observed when cardiac activity is inhibited by cooling the sinus node; however when the heart fibrillates, there is no coronary response after cooling the pacemaker.

When the vagus nerves are stimulated for a long period and sustained bradycardia is obtained, phase II of the coronary flow appears. A similar reaction occurs when the heart is inhibited

by cooling the sinus node. All these facts show that there is no direct influence from cardiodepressant vagal fibers on the decrease of coronary flow. In this case it cannot be argued that extravascular support might be responsible for this action, since a decrease in extravascular support occurs which would tend to increase the flow. Furthermore, other authors have demonstrated that when the cardiac rhythm is artificially maintained at the same rate by the use of an electrical pacemaker, vagus stimulation has no effect on the coronary flow⁽⁵⁶⁾. Therefore, the mechanisms that controls heart irrigation during bradycardia, appear to be related with reduction of metabolic activity of the heart. Furthermore, it has already been demonstrated that during vagal depression of the heart there was a reduction of O_2 consumption⁽²²⁾.

When cardiostimulation is obtained with adrenaline or noradrenaline, variations in coronary flow appear, beginning with a short phase I (small decrease in inflow and increase in outflow), followed by a phase II in which there is a prolonged increase in coronary flow. Under the influence of atropine, the cardioaccelerating action of the vagus nerve is unveiled^(7, 33) and coronary effects similar to those produced by adrenaline and noradrenaline occur. These results agree with the findings of many investigators who maintain that adrenaline increases coronary flow^(9, 10, 12, 19, 23, 25, 35, 36, 41, 44, 69).

When cardioacceleration is induced, coronary filling is obstructed and at the same time the vessels are squeezed; this would explain the slight reduction of inflow and the increase of outflow in phase I. Such interpretation is strengthened by the results of the experiments in which heart acceleration was produced by warming the sinus node.

There is a great similarity between the changes in coronary flow that appear when hyperactivity of the heart is produced by adrenaline, by stimulation of cardioaccelerating fibers in the vagus or by warming of the sinus node, and so it might appear that the reduced coronary tonus dominating phase II, depends more on the amount of heart activity than on the stimulus originating this hyperactivity. It therefore appears that any cause leading to an increase in heart frequency and contractibility may be responsible for a decrease in coronary tonus.

It has already been established that cardiac sympathetic stimulation and adrenaline increase heart metabolism, and several studies have shown that there is a close relationship between heart metabolism and coronary tonus (2, 17, 38, 42, 43, 45-47, 51). It has also been demonstrated that when cardiac metabolism is blocked with cyanide, adrenaline does not induce coronary dilation, and flow is reduced (20).

This would be a reasonable explanation to the fact that coronary changes due to cardio-accelerating and depressing vagus fibers, adrenaline and noradrenaline, appear only when there are clear cut changes in cardiac activity. This interpretation is based also on results obtained when ventricular activity is maintained independently from the one of the sinus pacemaker.

Adrenaline intensifies fibrillation and increases auricular activity and the increase in metabolic activity might be responsible for the coronary response observed under these conditions. Moreover, when cardiac standstill is induced, adrenaline and noradrenaline do not modify coronary flow, although effects on auricular contractility are clearly evident.

In the present study, many important factors in the regulation of the coronary flow were discarded (26, 40, 65).

The results obtained in experiments on perfused heart preparations may be somewhat limited. However, the preparation is simple enough to permit the measurement of mechanisms that may be easily veiled when a larger number of variables intervene. These results lead to the general conclusion that the heart has self-regulating mechanisms which adjust the coronary flow to the requirements of cardiac activity.

Cardiac nerves act on coronary circulation whenever they induce changes on heart activity, so that the mechanisms regulating coronary flow are independent from the innervation of the heart.

The existence in the heart of a servo-control mechanism may be useful in clearing certain discrepancies that appear in the medical literature in reference to coronary flow regulation, and might explain the mechanism of certain heart irrigation disturbances that until now have not been properly explained.

SUMMARY

Coronary inflow and outflow were recorded in isolated and perfused cat hearts.

Single doses of acetylcholine produce coronary flow increases, which are independent from depression of the heart; this reaction is followed by a phase of decrease in the coronary circulation, which depends on the intensity of heart inhibition. With acetylcholine perfusion, an increase of coronary flow occurs.

The administration of adrenaline or noradrenaline produces a net increase of coronary flow; the intensity of this effect is intimately related with the degree of cardiostimulation induced by these drugs. The increase in coronary flow continues for some time after normal cardiac rhythm is restored.

Stimulation of the vagus nerves with sustained bradycardia, produces a small

initial increase in inflow followed immediately by a decrease in total coronary flow while bradycardia lasts.

The cardiostimulating effect of the vagus nerve becomes evident when atropine is added to the perfusion, and under these circumstances, the coronary flow reacts to nervous stimulus in the same manner as when adrenaline is injected.

When the sinus pacemaker is depressed by cooling and bradycardia appears, the changes in coronary flow are similar to those produced by stimulating the vagus. When the heart is accelerated by warming the sinus region, the coronary changes are similar to those produced

by adrenaline and noradrenaline. All reactions, except those due to acetylcholine, are interpreted to be secondary to the cardiac changes, since they diminish or disappear when the experiments are repeated on hearts in fibrillation or with ventricular standstill.

Acetylcholine acts directly on the coronary vessels, since its pharmacologic action occurs whether the heart is fibrillating or stopped.

As a conclusion, it is assumed the existence of an intracardiac control mechanism which adjusts coronary flow to the changing conditions of heart activity.

REFERENCES

- (1) ALLELA, A.: *Circulat. Res.*, 1955, 3, 203.
- (2) ALLELA, A., WILLIAMS, F. L. & KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 570.
- (3) ANREP, G. V. & HÄUSLER, H.: *Amer. J. Physiol.*, 1929, 67, 299.
- (4) ANREP, G. V. & SEGALL, H. N.: *J. Physiol. (Lond.)*, 1926, 61, 215.
- (5) ARANCIBIA, A.: *Reacción coronaria a la acetilcolina y a la vagoestimulación en el corazón aislado*. Tesis Inst. Fisiol. Univ. de Chile 1947.
- (6) BALOURDAS, T. A. SCOTT, J. C. & McGRATH, W. B.: *Fed. Proc.*, 1956, 15, 7.
- (7) BENÍTEZ, D., HOLMGREN, B. & MIDDLETON, S.: *Acta physiol. lat.-amer.*, 1957, 7, 227.
- (8) BERGLUND, E., BORST, H. G., DUFF, F. & SCHREINER, G. L.: *Acta physiol. scand.*, 1958, 42, 185.
- (9) BERNE, R. M.: *Circulat. Res.*, 1958, 6, 644.
- (10) CRUICKSHANK, E. W. R. & SUBBA-RAU, A.: *J. Physiol. (Lond.)*, 1927-28, 64, 65.
- (11) DENISON JR., A. B. & GREEN, H. D.: *Circulat. Res.*, 1958, 6, 633.
- (12) ECKENHOFF, J. E., HAFKENSCHIEL, J. H. & LANDMESSER, C. M.: *Amer. J. Physiol.*, 1947, 148, 582.
- (13) ECKENHOFF, J. E., HAFKENSCHIEL, J. H., LANDMESSER, C. M. & HARMEL, M.: *Amer. J. Physiol.*, 1947, 149, 634.
- (14) ECKSTEIN, R. W., STROUD, M., ECKEL, R., DOWLING, C. W. & PRITCHARD, W. H.: *Amer. J. Physiol.* 1950, 163, 539.
- (15) EDERSTROM, H. E. & OPPELT, W. W.: *Fed. Proc.*, 1958, 17, 39.
- (16) ESSEX, H. E., HERRICK, J. F., BALDES, E. J. & MANN, F. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1939, 125, 614.
- (17) ESSEX, H. E., HERRICK, J. F., BALDES, E. J. & MANN, F. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1943, 138, 683.
- (18) ESSEX, H. E., HERRICK, J. F., BALDES, E. J. & MANN, F. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1943, 138, 687.
- (19) ESSEX, H. E., HERRICK, J. F., BALDES, E. J. & MANN, F. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1936, 117, 271.
- (20) GARCÍA-RAMOS, J., ALANIS, J. & LUCO, J.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1950, 20, 534.
- (21) GARCÍA-RAMOS, J., ALANIS, J. & ROSENBLUTH, A.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1950, 20, 474.
- (22) GARREY, W. E. & BOYKIN, J. T.: *Amer. J. Physiol.*, 1934, 109, 286.
- (23) GOLLWITZER-MEIER, K. & KROETZ, C.: *Pflüg. arch. ges. Physiol.*, 1938-1939, 241, 248.
- (24) GREENE, C. W.: *Amer. J. Physiol.*, 1935, 113, 361.
- (25) GREEN H. D., WÉGRIA, R. & BOYER, N. H.: *J. Pharmacol.*, 1942, 76, 378.
- (26) GREGG, D. E.: *Coronary Circulation*. Philadelphia. Lea & Febiger, 1950.
- (27) GREGG, D. E. & SHIPLEY, R. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1944, 141, 382.
- (28) HAMMOUDA, M. & KINOSITA, B.: *J. Physiol. (Lond.)*, 1926, 61, 615.
- (29) HAUSNER, E., ESSEX, H. E., HERRICK, J. F. & BALDES, E. J.: *Amer. J. Physiol.*, 1941, 131, 43.
- (30) HEIDENREICH, O. & SCHMIDT, L.: *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1956, 263, 315.

- (31) HOFFMANN, F.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1947, 23, 225.
- (32) HOFFMANN, F., HOFFMANN, E. J., TALESNIK, J. & MIDDLETON, S.: *Amer. J. Physiol.*, 1945, 144, 189.
- (33) HOFFMANN, F., MIDDLETON, S., MOLINA, A. & TALESNIK, J.: *Acta physiol. lat-amer.*, 1953, 3, 118.
- (34) JOURDAN, F. & FAUCON, G.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1958, 152, 1513.
- (35) JOURDAN, F. & FAUCON, G.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1958, 152, 623.
- (36) JOURDAN, F., FAUCON, G. & CRETIN, J.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1959, 153, 1051.
- (37) KANTROWITZ, AD. & KANTROWITZ, AR.: *Surgery*, 1939, 34, 678.
- (38) KATZ, L. N. & FEINBERG, H.: *Circulat. Res.*, 1958, 6, 656.
- (39) KATZ, L. N. & JOCHIM, K.: *Amer. J. Physiol.*, 1939, 126, 395.
- (40) KATZ, A. M., KATZ, L. N. & WILLIAMS, F. L.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 392.
- (41) KATZ, L. N., WILLIAMS, F. L., LAURENT, D., BOLENE-WILLIAMS, C. & FEINBERG, H.: *Fed. Proc.*, 1956, 15, 106.
- (42) KATZ, L. N., WISE, W. & JOCHIM, K.: *Amer. J. Physiol.*, 1945, 143, 463.
- (43) LAURENT, D., BOLENE-WILLIAMS, C., WILLIAMS, F. L. & KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1956, 185, 355.
- (44) LAURENT, D., CHEVRIER, J. L., GAUDEAU, S., VALON, M. & LEROY, J.: *Rev. franç. Etudes clin. & biol.*, 1959, 4, 242.
- (45) LEIGHT, L., DE FAZIO, V., TALMERS, F. N., REGAN, T. J. & HELLEMS, H. K.: *Circulation*, 1956, 14, 90.
- (46) LOMBARDO, T. E., ROSE, L., TAESCHLER, M., TULOY, S. & BING, R. J.: *Circulation*, 1953, 7, 71.
- (47) MAXWELL, G. M., CASTILLO, C. A., WHITE, JR., D. H., CRUMPTON, C. W. & ROWE, G. G.: *J. clin. Invest.*, 1958, 37, 1413.
- (48) NAKAGAWA, T.: *J. Physiol. (Lond.)*, 1922, 56, 340.
- (49) NARAYANA, B.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1933, 114, 550.
- (50) OSHER, J. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1953, 172, 403.
- (51) RAMIREZ, DE ARELLANO, J. & VERDUN DI CANTOGNO, L.: *Arch. Inst. Cardiol. Mèx.*, 1956, 26, 37.
- (52) SABISTON JR., D. C. & GREGG, D. E.: *Circulation*, 1957, 15, 14.
- (53) SCOTT, J. C. & BALOURDAS, T. A.: *Circulat. Res.*, 1959, 7, 169.
- (54) SCOTT, J. C. & BALOURDAS, T. A.: *Circulat. Res.*, 1959, 7, 162.
- (55) SCHERLIS, S. & PROVENZA, V.: *Circulation*, 1958, 18, 177.
- (56) SCHREINER, G. L., BERGLUND, E., BORST, H. G. & MONROE, G.: *Circulat. Res.*, 1957, 5, 562.
- (57) SCHÜTZ, E.: *Ztsch. Kreislaufforsch.*, 1956, 45, 708.
- (58) SHIPLEY, R. E. & GREGG, D. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1945, 143, 396.
- (59) SMITH, D. J.: *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 1950, 73, 449.
- (60) SPENCER, F. C., MERRIL, D. L., POWERS, S. R. & BING, R. J.: *Amer. J. Physiol.*, 1950, 160, 149.
- (61) SZENTIVÁNYI, M. & JUHÁSZ NAGY, A.: *Quart. J. exp. Physiol.*, 1959, 44, 67.
- (62) TALESNIK, J., HOFFMANN, F., MIDDLETON, S. & MARTNER, J.: *XIX Internat. Physiol. Cong.*, 1953, p 819.
- (63) UVNÄS, B.: *Physiol. Rev.*, 1954, 34, 608.
- (64) VERDUN DI CANTOGNO, L. & RAMIREZ DE ARELLANO, J.: *Arch. Inst. Cardiol. Mèx.*, 1958, 28, 81.
- (65) WÉGRIA, R.: *Pharmacol. Rev.*, 1951, 3, 197.
- (66) WÉGRIA, R., KEATING, R. P., WARD, H., DREYFUS, F., FRANK, C. W. & BLUMEN-THAL, M.: *Amer. J. Physiol.*, 1950, 160, 177.
- (67) WIGGERS, C. J.: *Circulat. Res.*, 1954, 2, 271.
- (68) WIGGERS, C. J.: *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, 125, 36.
- (69) WINBURY, M. M. & GREEN, D. M.: *Amer. J. Physiol.*, 1952, 170, 555.

DIRECT AND INDIRECT CORONARY REACTIONS DUE TO DIFFERENT VASOACTIVE FACTORS

C. R. DOUGLAS and J. TALESNIK

(Department of Physiopathology, Medical School, University of Chile, Casilla 6510, Santiago de Chile)

IT has been previously stated that stimulation of the cardioexcitatory and cardioinhibitory vagal fibers, as well as injection of adrenaline and noradrenaline, produce coronary reactions similar to those obtained when cardiac activity is modified by increasing or decreasing the temperature of the sinus node⁽⁹⁾.

For this reason, it was concluded that the mechanisms controlling the coronary reactions are of a nonspecific nature, since the modifications in coronary flow depend more on the changes in cardiac activity than on the causes determining these changes, as it has been stated by other authors^(10, 12, 26, 30).

It has been suggested that the adjustments of the coronary flow to the degree of heart activity depend on a servo-control system triggered by the cardiac metabolism. This hypothesis is based on experiments in which the influence of the oxygen consumption in the regulation of the coronary tonus is emphasized^(1, 14, 17, 22, 24, 27, 28, 33). It seemed, therefore, interesting to investigate the influence that the oxygen

supply might have on the coronary reactions caused by the cardiac action and by certain physiologically important vasoactive substances that may, or may not, affect the function of the heart.

METHOD

Experiments were made on 43 male and female cats weighing between 1100 and 3000 g. The coronary system was perfused in the isolated heart using the Langendorff preparation. The heart activity and the coronary flow were recorded by the method described in a previous publication⁽⁹⁾.

The electrogram was also recorded with one electrode near the left auricle and the other on the pericardium, approximately in the center of the right ventricle.

The perfusion fluid was maintained at 38°C and at a pressure of 40 mm Hg. Tyrode solution^(*) was used; bovine erythrocytes, washed and in concentrations between 3 and 10 %_v, were

(*) The composition of the Tyrode solution is described in⁽⁹⁾.

added. In some experiments the oxygen-carrying function of the red cells was impeded by bubbling coal gas into them, then washed and suspended in Tyrode solution. In every case the perfusion was performed with solutions in which O₂ 95 % and CO₂ 5 % was bubbled.

The different doses of adrenaline (0.05 to 0.5 μ g), noradrenaline (**) (0.01 to 0.5 μ g), serotonin (***) (1 to 20 μ g), vasopressin(****) (0.1 to 1 U), histamine (1 to 10 μ g) and angiotensin (*****)

We are grateful to these laboratories for their kind supply of the above substances.

(0.01 to 0.5 μ g), were injected into the aortic cannula in constant volumes of 0.1 ml.

The cardiac rhythm was also modified by decreasing or increasing the temperature of the sinus node with a double current thermode.

RESULTS

Adrenaline and noradrenaline

The injection of adrenaline (Adr) or noradrenaline (Noradr) produces the well known positive inotropic and chronotropic effects. When the effect begins, the first phase of the coronary reaction appears, rapidly followed by the second phase, which is more important and is evidenced by increase of the inflow with concomitant increment of the outflow (fig. 1 and 2). The greatest changes in the contractions of the heart take place in approximately half a minute. In order to simplify the objective expression of the results these are represented as a function or an index of the cardiac activity; this index of cardiac activity

indicates the product of the heart rate by the average contraction amplitude registered during the first 30 seconds after the injection.

To calculate the changes in coronary flow, the area of inflow increase was measured with a planimeter. The area to be measured is the section included between the beginning of the increase and a perpendicular to the base drawn at the time of maximum increase in coronary flow. The average increase in coronary flow per minute, was calculated from the calibration of the flowmeter at each opportunity.

Fig. 3 shows a typical experiment where the relation between the dosage of Adr and Noradr, and their effect on the index of cardiac activity and coronary flow is established. From this it is concluded, that there are no differences between the action of Adr and Noradr. Furthermore, it is evident that when there is an increase in dosage, there is also an increment of heart activity with a parallel increase in coronary flow.

Figs. 1, 2 and 3 show that Adr and Noradr determine much greater increases in coronary flow when the heart is perfused with plain Tyrode solution than when red cells have been added to the perfusion fluid (fig. 3). This difference is more relevant since the degree of cardiac activity is the same under both types of perfusion.

The electrograms taken at the moments indicated in fig. 1 and 2 show that with Tyrode perfusion, the heart hyperactivity is followed by low voltage, flattening or inversion of the T wave, and often S-T segment changes. These electrographic alterations are greater when the doses of Adr and Noradr are increased; electrographic normalization begins after the coronary flow has reached the maximum level induced by each dose.

It is worth noticing that the inten-

(**) Levophed Winthrop.

(***) Serotonin Creatin Sulphate Abbott.

(****) Pitressin Parke Davis.

(*****) Hypertensin Ciba.

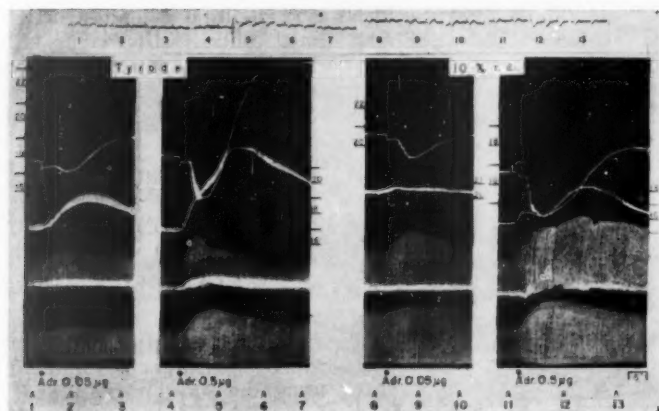


FIG. 1.—Coronary reactions to adrenaline (Adr) in a heart perfused with Tyrode and with 10% red cells. From top to bottom: electrogram, coronary inflow, coronary outflow, auricular and ventricular contractions. On the left side calibration of the inflow and on the right calibration of the outflow (ml/min). The numbers at the foot of the figure show the time when the electrograms were taken.

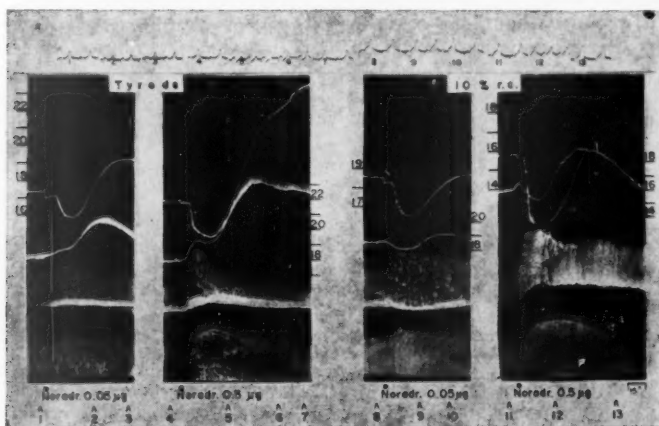


FIG. 2.—Coronary reactions to noradrenaline (Noradr) in a heart perfused with Tyrode and with 10% red cells (Symbols as in Fig. 1).

sity of the electrographic disturbances varies from one experiment to another, but is consistent in one same experiment at equal doses of Adr and Noradr.

When the heart is perfused with red

cells, low doses of Adr and Noradr ($0.05 \mu\text{g}$) (fig. 1 and 2) do not cause the electrograms to vary; with higher doses ($0.5 \mu\text{g}$), they are only slightly modified. At any rate, the variations are insignificant in comparison with

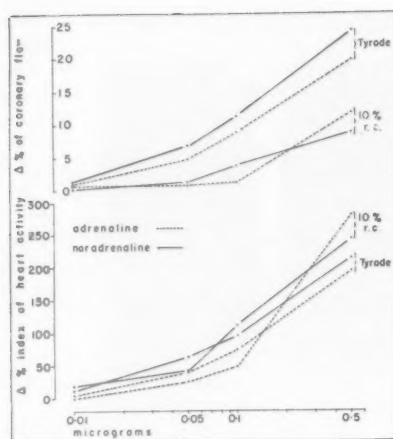


Fig. 3. — Relation between dosage of adrenaline and noradrenaline on the coronary flow and index of cardiac activity. Description in the text.

those obtained when the heart is perfused with Tyrode alone.

The first phase of coronary response that appears in the inflow, when the cardiac activity increases by the effect of Adr and Noradr, is also modified when red cells have been added to the perfusion fluid. In fig. 1 and 2 it can be seen that the early reduction of the coronary inflow is greater and persists longer than with Tyrode perfusion. The influence of the perfusion with red cells on the coronary response to Adr is evident when, for instance, 5% erythrocytes are added to the perfusion fluid; increase of coronary flow is less marked than when the perfusion was carried out only with Tyrode. If the erythrocyte concentration is increased to 10% the increase of the coronary inflow practically disappears (fig. 4).

The effect of the red cells can be appreciated only if their oxygen carrier function is intact, since, as shown in fig. 5, when 10% red cells previously treated with coal gas are perfused, the increase in coronary flow is similar to

that resulting when the heart is perfused only with Tyrode. Moreover, electrographic alterations similar to those described when the perfusion was performed with Tyrode alone are registered. When the red cells are able to carry oxygen, there is not only less increment of the coronary flow, but few signs of abnormality in the electrogram appear.

Warming the sinus node

In fig. 6 an experiment is shown in which tachycardia was induced by warming the sinus node. When the perfusion is carried out only with Tyrode solution, the increased cardiac activity is accompanied by changes of the coronary inflow and outflow similar to those obtained when Adr or Noradr are administered. With the acceleration of the cardiac rhythm, modification of the electrogram can be observed and in the example shown, inversion of the T wave is recorded.

When the heart is perfused with 10% red cells, and the rhythm is activated as before, the coronary flow shows a slight increase.

It is noticeable in the same fig. 6 that in this condition, in spite of the intense tachycardia, there are no disturbances on the ST segment nor on the T wave.

Serotonin

Serotonin injection (5H-T) to the heart perfused with Tyrode solution, induces increased coronary flow, simultaneously with an increment of the cardiac activity, as can be seen in fig. 7. The increase in cardiac activity refers particularly to the frequency of the heart; the inotropic action can only be obtained when high doses of the substance are administered. The electrogram obtained in these conditions shows alterations often characterized

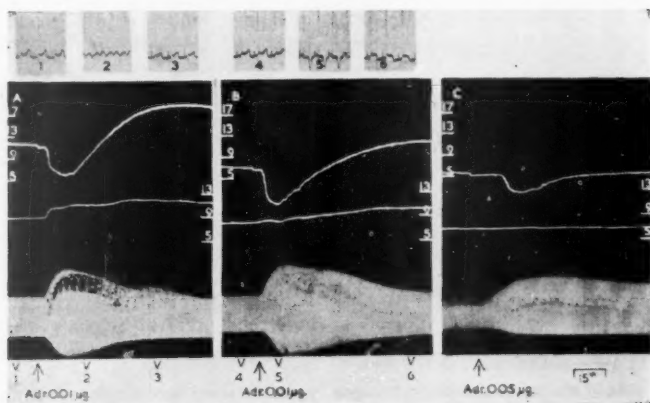


FIG. 4.—Coronary reactions to adrenaline (Adr) in a heart perfused with:
 A: Tyrode solution. B: 3% red cells. C: 10% red cells.
 Recording as in Fig. 1.

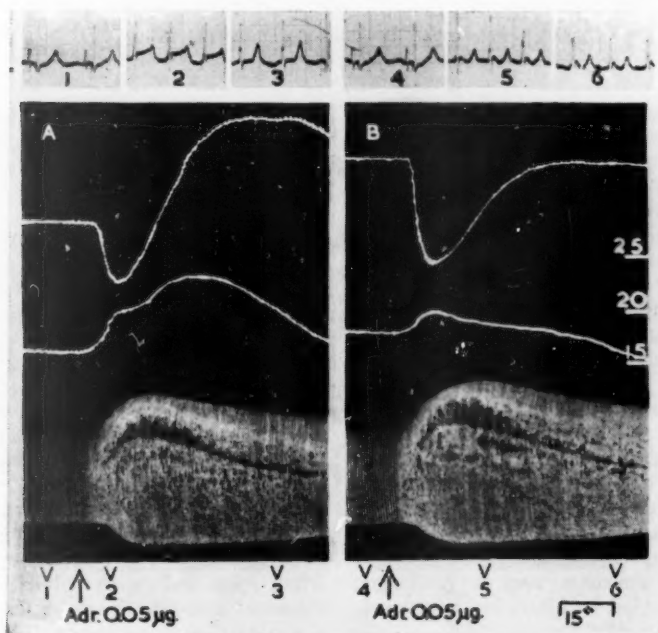


FIG. 5.—Coronary reactions to adrenaline (Adr) in a heart perfused with 10% red cells:
 A: Erythrocytes treated with coal gas. B: Normal erythrocytes.
 Recording as in Fig. 1.

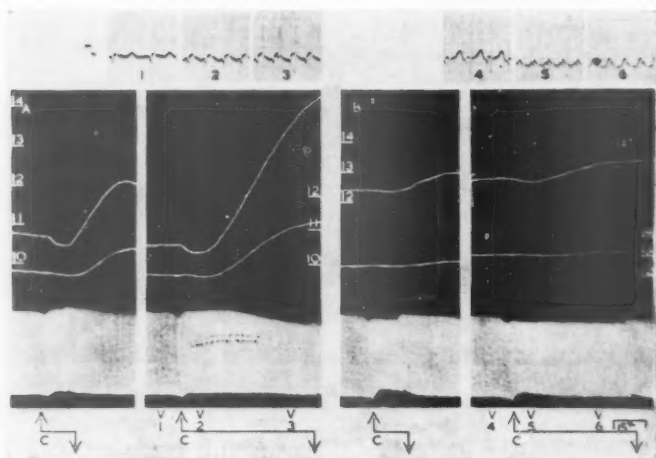


FIG. 6. — Coronary reactions following warming the sinus node in a heart perfused with:

A: Tyrode solution

B: 10% red cells.

C: Shows the duration of sinus stimulation.

Recording as in Fig. 1.

by depression or even inversion of the T wave (fig. 7).

When red cells were added to the perfusion, the 5 H-T effects on the cardiac activity is of the same magnitude, but this time the coronary flow showed a less marked increase or even no response at all. In this condition, the electrographic recording does not show changes in voltage nor in the general pattern of the waves.

Angiotensin

Angiotensin (Angt) injected in single doses of 0.01-0.5 μ g induces cardiac hyperactivity, particularly relevant on the intensity of the contractions. As can be appreciated in fig. 8, the action of Angt develops after a prolonged latency period and lasts for a relatively long time after the injection. In conditions of perfusion with pure Tyrode solution, Angt causes an early reduction of the coronary flow; the intensity

of this effect is greater the higher the dose of Angt. Following the reduction of the coronary inflow and outflow, a second phase develops characterized by increased coronary flow.

During the decreased coronary flow produced by Angt, electrographic alterations of the T wave and ST segment changes are obtained (fig. 8). The changes in the electrogram are more marked at the moment when the reduction of the coronary flow reaches its maximum; moreover, there is a tendency to a normalization of the electrogram when the phase of increment of the coronary flow begins.

When Angt is injected to hearts perfused with 10% red cells, the heart activity increases in the same way as when perfused with plain Tyrode solution; but this time only a reduced coronary flow is registered. The reduction keeps for a relatively longer time than before red cells were added to the perfusion and no signs of the

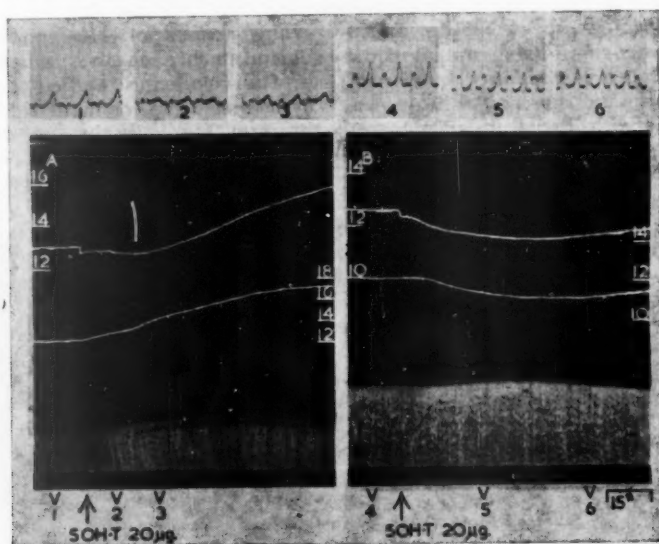


FIG. 7.—Coronary reactions to serotonin (5 H-T) in a heart perfused with:
A: Tyrode solution. B: 10% red cells.

Recording as in Fig. 1.

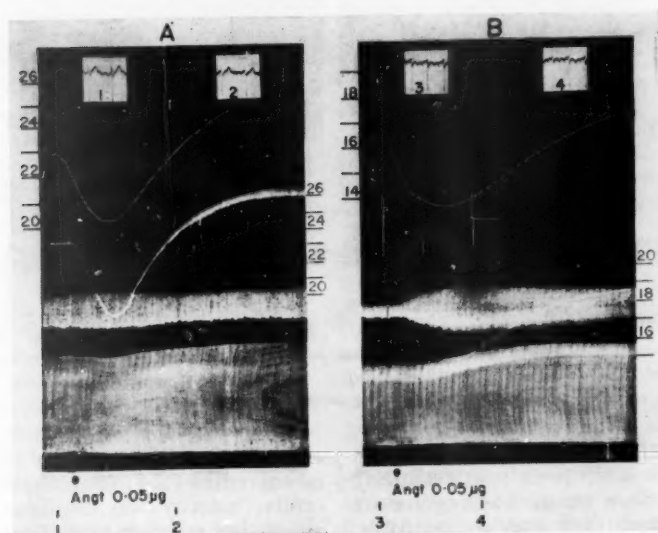


FIG. 8.—Coronary reactions to angiotensin (Angt) in a heart perfused with:
A: Tyrode solution. B: 10% red cells.

Recording as in Fig. 1.

second phase can be seen (fig. 8). In addition, the diminished coronary flow due to Angt is not followed by electrographic alterations as in the heart perfused only with Tyrode.

Vasopressin and histamine

In fig. 9 and 10 experiments on the action produced by vasopressin (Vasopr) and histamine (Hist) are shown. Vasopr reduces, while Hist increases, the coronary flow quite in-

The actions of Hist and Vasopr remain unchanged irrespective of the perfusion being carried out with Tyrode solution or with added erythrocytes. Moreover, in some instances the coronary effects could be enhanced, particularly for Vasopr.

DISCUSSION

In a former paper an extensive discussion on the relationship between the heart activity and the coronary re-

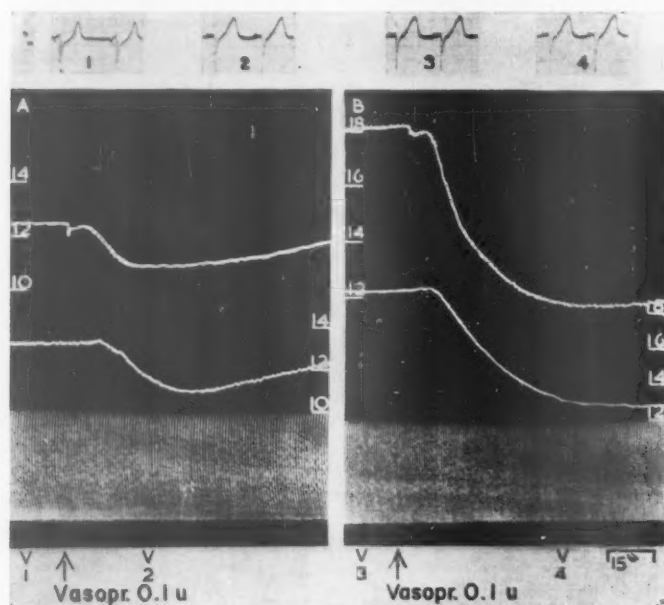


FIG. 9.—Coronary reactions to vasopressin (Vasopr) in a heart perfused with:
A: Tyrode solution. B: 10% erythrocytes.

Recording as in Fig. 1.

dependently from modifications of the cardiac activity. It is worth noticing that no effects on the electrogram are detected, and if any, they are negligible, even in experiments in which the coronary flow was markedly reduced with Vasopr for a relatively long time.

actions was reported. The enhanced coronary flow that follows the increased cardiac activity was regarded as an adaptative reaction in which a servo-mechanism closely related with the heart metabolism would be involved (⁹).

From the experiments described in

the present paper the definite conclusion to be drawn is that the increased coronary flow due to increment of the heart activity is lessened by adding red cells to the perfusion fluid; on the other

hand, substances like histamine, vasopressin and angiotensin maintain their vasoactive properties on the coronary tonus even when erythrocytes are added to the Tyrode solution. It could be argued that the red cells may act through some mechanism unrelated with its properties as oxygen carriers, for instance, by modifying the viscosity and that the coronary reactions could consequently be interfered with. This question may be answered with the experiments where the red cells were rendered "useless" with carbon monoxide; in this condition the coronary flow behaved as when only Tyrode was used as perfusion fluid. The importance of red cells as oxygen carriers is further emphasized by the experiments in which its concentration in the perfusion fluid was varied: the coronary reactions secondary to enhanced cardiac activity decreases in proportion with the increase of red cells concentration in the perfusion fluid. Therefore the trigger effect of the metabolic activity on the mechanism of coronary adjustment is shown when different amounts of oxygen are offered to the heart. In this respect it is convenient to remember that the relation dose/effect of adrenaline or noradrenaline, on the cardiac activity is the same if the heart is perfused with Tyrode or with added erythrocytes. The magnitude of coronary flow increment at the same degree of cardiac hyperactivity is higher the lower the amount of oxygen offered to the heart.

Since the decreasing effect of oxygen supply on the coronary reaction manifests itself similarly when the increased cardiac activity is due to adrenaline, noradrenaline, serotonin or warming of the sinus node, the conclusion could be inferred that the demands upon the vasodilatation mechanisms are less when the available oxygen is increased.

Cardiac hyperactivity increases the oxygen consumption (2, 8, 15, 26, 30, 31, 33), and consequently, the vasodilatation could be regarded as a compensatory mechanism set forth by the relative hypoxia that would result from an unbalance between supply and oxygen requirements (3, 4, 5, 7, 11, 16, 20).

The electrographic recordings seem to support this view since the alterations of the ST segment or the T wave have been interpreted as secondary to the disturbance of the repolarization due to hypoxia (6, 36). In addition, the greatest alterations of T are observed

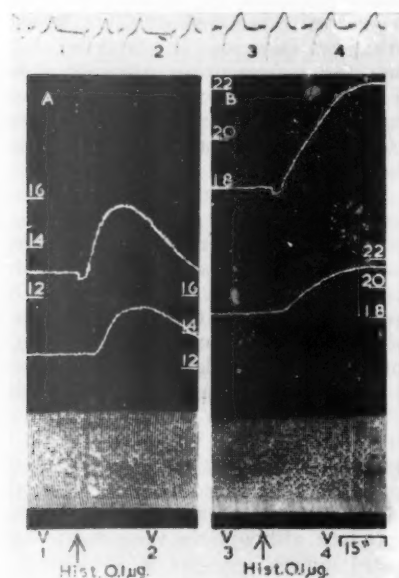


FIG. 10.—Coronary reactions to histamine (Hist) in a heart perfused with:

A: Tyrode solution.

B: 10% red cells.

Recording as in Fig. 1.

hand, substances like histamine, vasopressin and angiotensin maintain their vasoactive properties on the coronary tonus even when erythrocytes are added to the Tyrode solution.

It could be argued that the red cells may act through some mechanism unrelated with its properties as oxygen carriers, for instance, by modifying the viscosity and that the coronary reactions could consequently be interfered with. This question may be answered with the experiments where the red cells were rendered "useless" with car-

when the cardiac hyperactivity was produced in hearts perfused with pure Tyrode solution. The electrogram tends to become normal once the coronary flow increases over a certain range. The increased oxygen requirements would be balanced this time, and if a certain oxygen debt occurred during the first stage of the heart hyperactivity, it was paid for by the increased coronary flow.

The first phase of the coronary reaction to increased cardiac activity characterized by diminished coronary inflow, is enhanced when the heart is perfused with red cells; the tentative explanation for this would be that a smaller vasodilating action due to the greater oxygen supply would compete with the increased "vascular support" responsible for this effect^(16, 19, 23).

On the other hand, there are agents that can produce coronary vasodilatation or vasoconstriction quite independently of their effects on the heart contractions⁽³⁴⁾.

It is interesting to state that neither the vasodilator action of histamine^(13, 29) nor the vasoconstrictor action of vasopressin^(13, 18, 21, 25, 32, 35) are antagonized by increasing the oxygen supply. This shows that the mechanisms involved in the changes of the coronary tonus are of a different nature from those put into play during the adaptation process secondary to cardiac hyperactivity. Moreover, perfusion with red cells may even increase the vasopressin response; no satisfactory explanation for this potentiating effect can be given so far.

The importance of angiotensin on the coronary flow is obvious. The point should be stressed that there is no doubt that the main effect of the substance is to reduce the coronary flow. The only difference found in the heart perfused with Tyrode or with erythrocytes is that the vasoconstriction is followed by a certain degree of de-

creased tonus when the perfusion is run only with Tyrode solution. This dilator effect could perfectly well be due to the increased cardiac activity induced by larger amounts of angiotensin. Since the enhancement of the coronary flow is lessened when red cells are added to the perfusion, one is bound to think that the increment in coronary flow is of an unespecific nature similar to those developed when the hyperactivity of the heart is produced by warming the sinus node.

The vasoconstriction due to angiotensin is followed by electrographic alterations only when the heart is perfused with Tyrode solution, at least in the dose range of angiotensin used in these experiments. The alterations of the electrogram could be a manifestation of hypoxia developed by hyperactivity of the heart associated with vasoconstriction, in conditions of low supply of oxygen; in support of this interpretation lies the fact that when red cells were added to the perfusion fluid, no signs of altered electrogram were seen, although the vasoconstriction lasted longer.

The hypothesis that explains the coronary adjustments as dependent on the oxygen deficiency seems, nevertheless, to be incomplete. In fact, the general purpose of the vascular adaptation reactions tends to anticipate hypoxia. Therefore, the intracardiac servo-mechanism that adapts the coronary flow should prevent the damage, instead of being derived from the hypoxia itself. The possible importance of a servo-mechanism that adjusts the coronary flow to increased cardiac activity seems undeniable.

SUMMARY

When the activity of the heart is enhanced with adrenaline or noradrenaline, there is an increase in the total coronary flow with a direct dose/effect

relationship. Increase in coronary flow is also induced when the cardiac activity is accelerated with serotonin.

The coronary reactions to adrenaline, noradrenaline and serotonin is apparently nonspecific, since the same reaction can be obtained if the heart is accelerated by warming the sinus node. The enhanced coronary flow that follows the cardiac hyperactivity seems to be related to the increased metabolism of the heart; the magnitude of the coronary and electrographic manifestations is inversely related with the concentration of erythrocytes in the perfusion fluid.

The main action of angiotensin is a constriction of the coronary vessels. Histamine vasodilatation and vasopressin constriction was also found. The experiments lead to the conclusion that these substances have a direct effect on the coronary tonus.

The existence of an intracardiac servo-mechanism that adapts the coronary flow to increased demands of oxygen is discussed.

REFERENCES

- (1) AILELA, A., WILLIAMS, F. L. & KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 570.
- (2) BERGLUND, E., BORST, H. G., DUFF, F. & SCHREINER, G. L.: *Acta physiol. scand.*, 1958, 42, 185.
- (3) BERNE, R. M., BLACKMON, J. R. & GARDNER, T. H.: *Fed. Proc.*, 1955, 14, 12.
- (4) BERNE, R. M., BLACKMON, J. R. & GARDNER, T. H.: *J. clin. Invest.*, 1957, 36, 1101.
- (5) BRETSCHNEIDER, H. J.: *Probleme der Coronardurchblutung-Springer-Verlag*, 1958, p. 44.
- (6) BURCH, G. E. & WINSOR, T.: *A primer of electrocardiography*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1945.
- (7) CASE, R. B., BERGLUND, E. & SARNOFF, S. J.: *Amer. J. Med.*, 1955, 18, 397.
- (8) CASE, R. B., SARNOFF, S. J., BRAUNWALD, E., STAINSBY, W. N. & TAYLOR, Z.: *Fed. Proc.*, 1956, 15, 32.
- (9) DOUGLAS, C. R., ARMENGOL, V. & TALESNIK, J.: *Acta physiol. lat-amer.*, in press.
- (10) DUFF, F., BERGLUND, E. & BORST, H. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 611.
- (11) ECKENHOFF, J. E., HAFRENSCHIEL, J. H. & LANDMESSER, C. M.: *Amer. J. Physiol.*, 1947, 148, 582.
- (12) ECKSTEIN, R. W., SIROUD, M., DOWLING, C. V., ECKEL, R. & PRITCHARD, W. H.: *Fed. Proc.*, 1949, 8, 38.
- (13) ESSEX, H. E., WEGRIA, R. G. E., HENRICK, J. F. & MANN, F. C.: *Amer. Heart J.*, 1940, 19, 554.
- (14) FEINBERG, H., GEROLA, A. & KATZ, L. N.: *Fed. Proc.*, 1958, 17, 45.
- (15) FEINBERG, H., GEROLA, A. & KATZ, L. N.: *Circulation*, 1958, 18, 717.
- (16) GARCÍA RAMOS, J., ALANÍS, J. & ROSENBLUETH, A.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1950, 20, 474.
- (17) GARCÍA RAMOS, J. & RAMÍREZ, DE ARELLANO, J.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1951, 21, 205.
- (18) GREEN, H. D., WÉGRIA, R. & BOYER, N. H.: *J. Pharmacol.*, 1942, 76, 378.
- (19) GREGG, D. E.: *Coronary Circulation*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1950.
- (20) HACKEL, D. B. & CLOVES JR., G. H.: *Amer. J. Physiol.*, 1956, 186, 111.
- (21) KARP, D., TRAVELL, J. & RINZLER, S. H.: *XX Int. Cong. Physiol. Sci.*, 1956, p. 482.
- (22) KATZ, L. N. & FEINBERG, H.: *Circulat. Res.*, 1958, 6, 656.
- (23) KATZ, A. M., KATZ, L. N. & WILLIAMS, F. L.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 392.
- (24) KATZ, L. N., WILLIAMS, F. L., LAURENT, D., BOLENE-WILLIAMS, C. & FEINBERG, H.: *Fed. Proc.*, 1956, 15, 106.
- (25) KORDIK, P.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1951, 6, 75.
- (26) LAURENT, D., BOLENE-WILLIAMS, C., WILLIAMS, F. L. & KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1956, 185, 355.
- (27) LAURENT, D., CHEVRIER, J. L., GAUDEAU, S., VALON, M. & LEROY, J.: *Rev. franç. études clin. & biol.*, 1959, 4, 242.
- (28) LEIGHT, L., DE FAZIO, V., TALMERS, F. N., REGAN, T. J. & HELLEMS, H. K.: *Circulation*, 1956, 14, 90.
- (29) MALMÉJAC, J., MALMÉJAC, C., BIANCHI, M. & FREDENUCCI, R.: *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1959, 153, 1203.
- (30) MAXWELL, G. M., CASTILLO, C. A., WHITE JR., D. H., CRUMPTON, C. W. & LOWE, G. G.: *J. clin. Invest.*, 1958, 37, 1413.
- (31) RAMÍREZ DE ARELLANO, J. & VERDUN DE CANTOGNO, L.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1956, 26, 37.
- (32) RUSKIN, A.: *Amer. Heart J.*, 1947, 34, 569.
- (33) VERDUN DE CANTOGNO, L. & RAMÍREZ DE ARELLANO, J.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1958, 28, 81.
- (34) WÉGRIA, R.: *Pharmacol. Rev.*, 1951, 3, 197.
- (35) WEST, J. W. & GUZMÁN, S. V.: *Circulation*, 1958, 18, 798.
- (36) ZAO, Z. Z., YEN, M. & HERRMANN, G. R.: *Amer. J. Physiol.*, 1959, 196, 207.

FACTORES QUE MODIFICAN EL FLUJO CORONARIO MEDIO EN EL CORAZÓN AISLADO DE PERRO

E. LÓPEZ MENDOZA y DAISY BENÍTEZ ALBANES (*)

(Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología, México)

EL flujo coronario medio del mamífero, incluyendo al hombre, ha sido estudiado por numerosos investigadores por medio de técnicas experimentales y métodos de medida muy variados (5, 6, 14, 17, 26, 29, 30, 31, 40). No obstante las discrepancias en resultados e interpretaciones que se encuentran en los trabajos publicados, es posible concluir que la circulación coronaria está condicionada por diversos factores entre los cuales sobresalen la presión de perfusión, la frecuencia de contracción del corazón, el gasto cardíaco, el trabajo efectuado por el ventrículo, los metabolitos, la adrenalina y los vasomotores del simpático y del parasimpático.

El efecto de cada uno de los factores señalados no se ha establecido definitivamente, como se desprende de los resultados discordantes de Anrep y Häusler (6), Gregg (18) y Laurent *et al.* (30) con respecto a la influencia de la frecuencia de contracción y de los resultados de Anrep y Häusler (6) y de García Ramos, Alanís y Rosenblueth (14), con respecto a las modificaciones del flujo coronario durante la fibrilación ventricular. Como probable explicación de estas discrepancias puede

mencionarse el hecho de que en la mayoría de las preparaciones experimentales utilizadas, los resultados obtenidos corresponden a la intervención simultánea de dos o más factores, lo que dificulta e incluso puede falsear la interpretación. Por otra parte, el empleo de líquidos de perfusión constituidos por soluciones fisiológicas o sangre desfibrinada y oxigenada artificialmente, puede ser un factor de detrimento de las condiciones del corazón, y puede influir sobre los resultados obtenidos.

Teniendo en cuenta lo anterior, se consideró conveniente estudiar el flujo coronario en una preparación que permitiera controlar eficazmente la presión de perfusión, la frecuencia cardíaca y el trabajo ventricular y en la que, además, la nutrición del corazón fuera adecuada.

MÉTODO

En cada experimento se utilizaron tres perros adultos, anestesiados con pentobarbital (30 mg/kg) y heparinizados (10 mg/kg). Uno de los animales fué empleado como donante, otro para aislar el corazón y el tercero fué sangrado para llenar el circuito de perfusión.

La preparación ha sido descrita en

(*) Becada de la O. E. A. Instituto de Fisiología, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Recibido para publicación, Agosto 7, 1960.

publicaciones previas de este Departamento^(14, 33, 36) y fué la utilizada originalmente por Heymans y Kochman⁽²⁴⁾. Para los presentes experimentos se introdujeron las modificaciones esquematizadas en la figura 1. El perro donador (D) proporcionaba sangre arterial a través del tubo A, conectado a su carótida, al recipiente BR; de este recipiente pasaba la sangre a la aorta del corazón receptor por medio de un sistema de tubos de plástico y vidrio en el que se encontraban intercalados un serpentín, colocado dentro de un baño de temperatura constante (CTB), y un manómetro M.

La sangre que llegaba al ventrículo derecho después de haber recorrido el circuito coronario se drenaba bajo presión negativa por medio de una cánula introducida a la cavidad ventricular; se medía el flujo con un aparato de Condon (FR) y se reintegraba esta sangre al perro donador a través del embudo F. La presión de perfusión se controló mediante la altura a la cual se colocaba el recipiente BR y por el nivel de sangre dentro del mismo; este último fué regulado por la pinza del tubo A, de manera que sus variaciones fueran menores que 1 cm. En esta forma se mantenía constante la presión de perfusión. Su valor fué en general de 100 mm Hg. La presión en el sistema coronario se midió continuamente con el manómetro M. Modificando la altura del recipiente BR fué posible estudiar la influencia de los cambios de presión de perfusión.

Se hizo trabajar al ventrículo de dos maneras; una en contracción isotónica utilizando el método del resorte descrito por Rosenbluth, Alanís y Rubio⁽³⁴⁾; otra en contracción isométrica siguiendo el método de presión descrito por los mismos autores⁽³⁵⁾. El primer método consiste esencialmente en aplicar pesos al ventrículo por medio de un resorte largo unido a una pinza de ramas planas y anchas que se sujeta fir-

memente a la punta del corazón. El punto de apoyo para la contracción ventricular se logra fijando la base del corazón a un soporte adecuado. El registro de la contracción isotónica se hace fotografiando el desplazamiento de un rayo luminoso que sigue las excursiones de una placa ranurada interpuesta entre el resorte y la pinza. El segundo método consiste, en resumen, en medir los cambios de presión que se

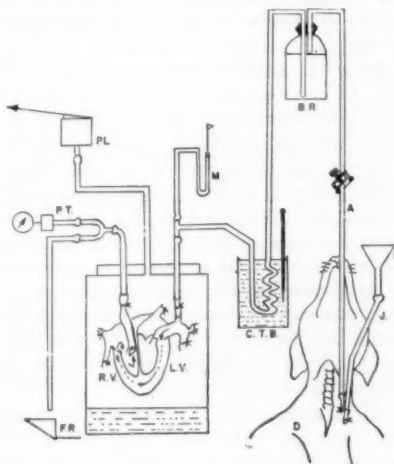


FIG. 1.—Esquema de la preparación experimental utilizada. Explicación en el texto.

producen en el ventrículo cuando éste se contrae isométricamente. Se coloca al corazón dentro de un frasco hermético (fig. 1) y se impide el drenaje de la sangre venosa hacia el medidor FR. En estas condiciones el volumen ventricular aumenta en proporción directa a la magnitud del gasto coronario. El cambio de volumen se registra con el pletismógrafo PL y los cambios de presión originados por la contracción ventricular por medio del transductor PT. Cuando se usó este método el transductor fué alimentado con corriente alterna (50 ciclos, 6.5 V) y las diferencias de potencial obtenidas se hicieron

pasar por tres etapas simétricas de amplificación y fueron registradas en un oscilógrafo de rayos catódicos.

El corazón fué estimulado con pulsos rectangulares de intensidad tres veces umbral procedentes de un estimulador electrónico (Grass, Modelo S4), aplicados en algunos casos a la orejuela auricular derecha y, en la mayoría, al epicardio ventricular derecho. En algunos corazones se destruyó por machacamiento el nodo senoauricular con objeto de poder estimular a frecuencias inferiores a las del marcapaso natural. En esta forma fué posible cambiar la frecuencia de contracción dentro de márgenes amplios. Cuando se deseó provocar fibrilación ventricular se aumentó la frecuencia de estimulación al ventrículo hasta ocho o diez por segundo sin modificar la intensidad de los estímulos. Las inyecciones de adrenalina y acetilcolina se hicieron en un sitio próximo a la cánula aórtica del corazón receptor, por medio de una bomba de velocidad de inyección constante. La temperatura de la sangre de perfusión se mantuvo en $36^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

El consumo de oxígeno del corazón receptor fué calculado a partir de los valores de flujo coronario en cc/min y de la diferencia arterio-venosa de oxígeno. Las muestras de sangre arterial y venosa se tomaron simultáneamente de puntos muy próximo al corazón receptor y su contenido de oxígeno fué medido según el método polarográfico de Baumberger (⁷).

RESULTADOS

1. *Efectos de los cambios de frecuencia.* Los efectos producidos por los cambios de frecuencia se estudiaron manteniendo constantes la presión de perfusión y la carga contra la cual se contraía isotónicamente el ventrículo y están ilustrados en las figuras 2 y 3. En el experimento ilustrado en la figura 2 los cambios de frecuencia se hicieron

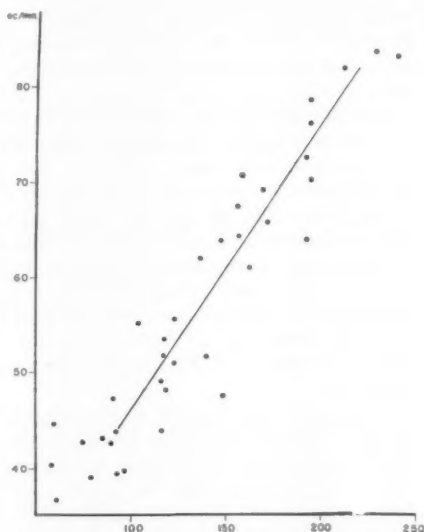


FIG. 2. — Modificaciones del flujo coronario en función de los cambios de frecuencia. La presión de perfusión y la carga ventricular se mantuvieron constantes. La línea corresponde al cálculo estadístico de los puntos marcados en la gráfica. Ordenadas: flujo coronario en cm^3/min ; abscisas: frecuencia cardíaca por minuto.

a partir de un valor mínimo de 56/min (frecuencia basal); se procedió a aumentar, progresivamente, hasta 240/min y, a continuación, se regresó también progresivamente a la frecuencia basal. Después de cada modificación de la frecuencia se dejó pasar tiempo suficiente para que el flujo coronario se estabilizara.

La relación entre la frecuencia y el flujo es lineal dentro de ciertos límites. Sin embargo, en algunos experimentos pudo observarse que la relación lineal se perdía para frecuencias bajas (90/min como promedio); en estas condiciones los cambios de frecuencia provocaron cambios muy pequeños en el flujo coronario (menores que 5 por ciento). Con frecuencias altas, superiores

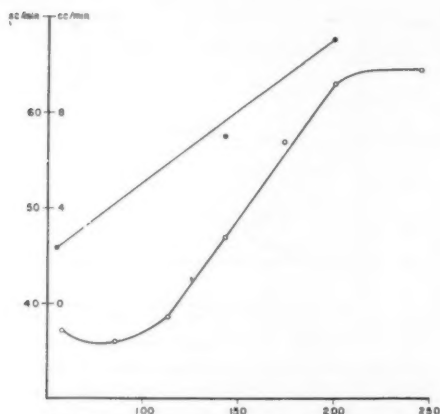


FIG. 3.—Cambios en el flujo coronario y en el consumo de oxígeno provocados por modificaciones en la frecuencia cardíaca. Los circulos (○) corresponden al flujo coronario; los puntos (●) al consumo de oxígeno. La presión de perfusión y la carga ventricular se mantienen constantes. Ordenadas: escala de la izquierda, flujo coronario en cm^3/min ; escala de la derecha, consumo de oxígeno en cm^3/min . Abscisas: frecuencia cardíaca por minuto.

a 225/min, se observó una disminución de flujo (fig. 3).

En la relación flujo-frecuencia el aumento promedio de flujo alcanzó valores por encima del 100 por ciento.

El consumo de oxígeno también se elevó al aumentar la frecuencia de estimulación. En la mayoría de los experimentos la relación entre aumento de frecuencia y aumento de consumo de oxígeno fue similar a la ilustrada en la figura 3.

2. *La fibrilación ventricular.* Los efectos producidos por la fibrilación ventricular, tomando como referencia las condiciones previas a la iniciación del fenómeno, están ilustrados en las gráficas de la figura 4. En un primer grupo de corazones se produjo aumento inmediatamente después de iniciada la fibrilación (Fig. 4A); el aumento fué de pequeña magnitud (menos del 10

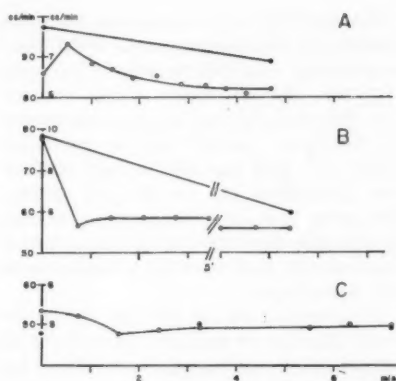


FIG. 4.—El flujo coronario durante la fibrilación ventricular. Esta figura ilustra los cambios de flujo coronario (○) y de consumo de oxígeno (●) durante la fibrilación ventricular. Los primeros símbolos sobre la ordenada indican valores promedio previos a la iniciación de la fibrilación. En A la frecuencia cardíaca previa fue de 138/min; en B de 260/min; en C, de 160/min. La presión de perfusión y la carga ventricular se mantienen constantes. Ordenadas: flujo coronario en cm^3/min (escala de la izquierda); consumo de oxígeno en cm^3/min (escala de la derecha). Abscisas: tiempo en minutos.

por ciento) y de corta duración (30 seg por término medio) y fué seguido de disminución progresiva hasta alcanzar valores por debajo de la cifra inicial, en el curso de dos minutos.

En un segundo grupo de corazones la iniciación de la fibrilación se acompañó, de inmediato, de disminución del flujo coronario (Fig. 4B). Esta disminución alcanzó un valor porcentual promedio de 15 con valores extremos de 28 por ciento y 6 por ciento. Tanto en el primero cuanto en el segundo grupo el descenso máximo se alcanzó entre 30 seg y 60 seg y se mantuvo durante todo el tiempo que duró la fibrilación.

En un último grupo de corazones el flujo coronario no presentó cambios o se modificó en muy pequeña proporción (5 por ciento).

En general, el consumo de oxígeno disminuyó en el curso de la fibrilación ventricular. Sus valores más bajos coincidieron con el mejor flujo coronario. Sin embargo, en algunos corazones el consumo gaseoso no se modificó (Fig. 4 C), aun cuando el flujo coronario disminuyó en un 20 por ciento. En estos casos la concentración venosa de oxígeno decreció con el consiguiente aumento de la diferencia arterio-venosa del mismo gas.

3. *Cambios en la presión de perfusión.* Cuando se modificó la presión de perfusión manteniendo constante las otras variables, se observaron cambios en el gasto coronario cuya magnitud y dirección fueron condicionadas por los cambios de presión. A cada corazón se le hizo, por lo menos, una serie de disminuciones seguida de una serie de aumentos en la presión de perfusión, dejando que entre cada cambio transcurriera el tiempo necesario para la estabilización frente a las nuevas condiciones. La disminución de presión de perfusión provocó disminución de flujo coronario en tanto que el aumento de presión produjo aumento de flujo; la relación entre las dos variables se aproxima a la exponencial (Fig. 5).

En todos los casos el trabajo efectuado por el corazón (amplitud de contracción por carga ventricular), no fue modificado por las variaciones de presión.

Las medidas de consumo de oxígeno efectuadas durante estos experimentos pusieron de manifiesto que al aumentar la presión de perfusión hay un incremento del consumo gaseoso cuya magnitud, tomando como referencia el consumo a la presión más baja (40-50 mm Hg), alcanzó valores porcentuales de 45.6 como promedio con extremos de 19 y 69 en el momento de la máxima presión (140-150 mm Hg). Estos hechos están ilustrados en la figura 5.

4. *Cambios del trabajo ventricular.*

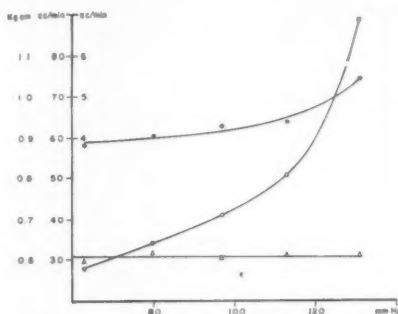


FIG. 5. — Cambios en el flujo coronario inducidos por modificaciones en la presión de perfusión. El flujo coronario se representa por círculos (○); el trabajo ventricular por triángulos (△) y el consumo de oxígeno por puntos (●). El significado de estos símbolos es el mismo para las figuras siguientes. La frecuencia cardíaca y la carga ventricular se mantuvieron constantes. Ordenadas: trabajo ventricular en kg cm (escala de la izquierda); flujo coronario en cm³/min (escala del centro) y consumo de oxígeno en cm³/min (escala de la derecha). Abscisas: presión de perfusión en mm Hg.

A) *Trabajo en contracciones isotónicas.* Manteniendo constantes la presión de perfusión y la frecuencia cardíaca, se observó que al aumentar la carga (método del resorte), el trabajo aumentaba considerablemente en tanto que el flujo permanecía estable (Fig. 6). Los cambios de carga se hicieron en series sucesivas de incremento y decremento, dejando pasar entre cada cambio el tiempo suficiente para la estabilización del corazón frente a las nuevas condiciones. Puede apreciarse en la gráfica señalada que aun cuando el trabajo ventricular aumentó en un 500 por ciento, las variaciones del flujo coronario no fueron mayores de 5 por ciento con respecto al flujo previo a los cambios de carga.

Con el aumento de trabajo se observó, en general, aumento en el consumo de oxígeno (Fig. 7). En el experimento representado en esta figura, la carga se aumentó a partir de un peso de 500 g (carga basal). Para un incremento de

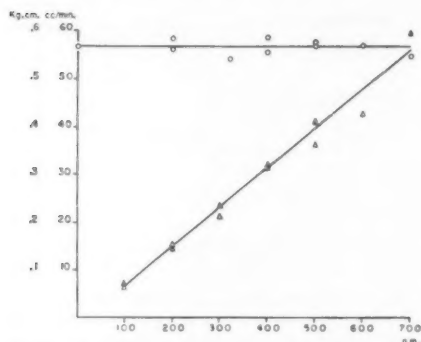


FIG. 6. — El flujo coronario y el trabajo ventricular durante contracciones isotónicas (método de los resortes). La carga ventricular se aumentó progresivamente; la presión de perfusión y la frecuencia cardíaca se mantuvieron constantes. Símbolos como en la figura 5. Ordenadas: trabajo ventricular en kgcm (escala de la izquierda); flujo coronario en cm^3/min (escala de la derecha). Abscisas: carga ventricular en g.

250 g (línea continua), los aumentos de trabajo y de consumo de oxígeno fueron de 33 por ciento y 13 por ciento respectivamente. Al agregar 750 g (línea de puntos), los incrementos porcentuales fueron de 98 para el trabajo y de 47.5 para el consumo de oxígeno. Finalmente, al aumentar la carga en 1000 g (línea interrumpida), el porcentaje de aumento para el trabajo fue de 148 y para el consumo de oxígeno de 53.5.

Además, en algunos experimentos las variaciones en el consumo de oxígeno fueron inferiores al 10 por ciento en tanto que hubo otros en los que se observó disminución que llegó a alcanzar valores superiores al 25 por ciento aun cuando el trabajo aumentó por encima del 100 por ciento.

B) *Trabajo en contracciones isométricas.* Utilizando el método de la presión descrito al principio de esta comunicación y manteniendo constantes la presión de perfusión y la frecuencia cardíaca, el trabajo desarrollado por el

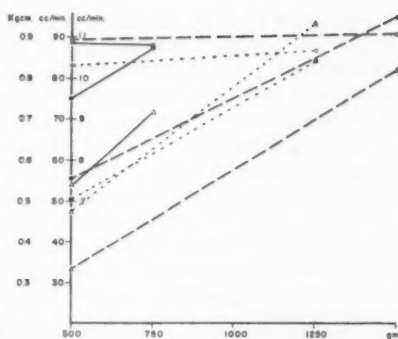


FIG. 7. — Cambios en el flujo coronario y en el consumo de oxígeno consecutivos a modificaciones en el trabajo ventricular (contracciones isotónicas). Presión de perfusión y frecuencia cardíaca constantes. A partir de una carga inicial de 500 g, el peso aplicado al ventrículo se aumentó en 250 g (líneas continuas); después en 750 g (líneas punteadas) y finalmente en 1000 g (líneas interrumpidas). Símbolos como en la figura 5. Ordenadas: trabajo ventricular en kgcm (escala de la izquierda); flujo coronario en cm^3/min (escala del centro) y consumo de oxígeno en cm^3/min (escala de la derecha). Abscisas: carga ventricular en g.

ventrículo aumentó en función del volumen diastólico. Este hecho se muestra gráficamente en la figura 8. Como puede observarse el trabajo alcanza cifras superiores a 2 kgcm, en tanto que los valores del flujo coronario oscilan entre $\pm 6\%$ con respecto al flujo previo al período isométrico.

Durante el período de contracción isométrica el consumo de oxígeno presenta las modificaciones que se ilustran en la figura 8 (puntos). Inicialmente aumenta en 22 por ciento y más avanzado el período isométrico regresa a cifras próximas al valor inicial, como en el caso que se ilustra, o bien a niveles inferiores.

5. *Influencia de la adrenalina y de la acetilcolina sobre el flujo coronario.*

A) *La adrenalina.* Los efectos producidos por la administración de adrenalina se ilustran en la figura 9. En el mo-

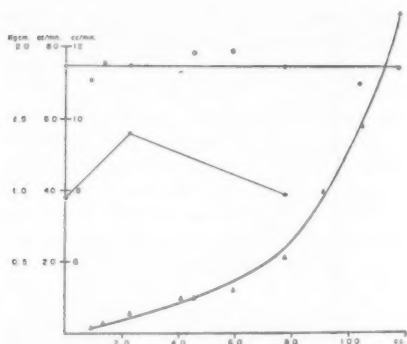


FIG. 8.—El consumo de oxígeno y el flujo coronario durante modificaciones del trabajo en condiciones isométricas. El trabajo ventricular se expresa como función del volumen diastólico. La frecuencia cardíaca y la presión de perfusión se mantienen constantes. Símbolos como en la figura 5. Ordenadas: trabajo ventricular en kgcm (escala de la izquierda); flujo coronario en cm^3/min (escala del centro) y consumo de oxígeno en cm^3/min (escala de la derecha). Abscisas: volumen diastólico en cm^3 .

mento señalado por la flecha se inició la perfusión de la sustancia a la dosis de $5 \mu\text{g}/\text{min}$. Varios segundos después (10 a 15 en los diferentes experimentos), el flujo principió a aumentar hasta alcanzar un valor máximo en el que se estabilizó. La presión de perfusión y la frecuencia cardíaca se mantuvieron constantes, esta última estimulando siempre a frecuencias mayores de 3/seg. Juntamente con el aumento de flujo se observó aumento de trabajo y de consumo de oxígeno. En todos los casos, además de los cambios señalados, se produjo descenso de la presión arterial coronaria cuyo valor mínimo coincidió con el momento de máximo flujo.

La magnitud de los cambios provocados estuvo condicionada por la dosis de adrenalina inyectada. Considerados porcentualmente, los incrementos máximos de flujo son directamente proporcionales a las dosis de adrenalina; por otra parte, también pudo apreciarse

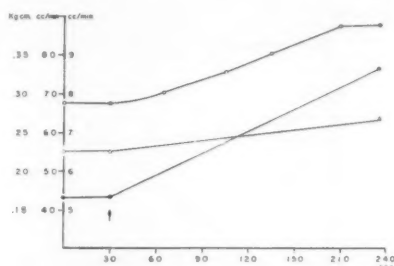


FIG. 9.—Efecto de la adrenalina sobre el flujo coronario, el trabajo ventricular y el consumo de oxígeno. La frecuencia cardíaca, la presión de perfusión y la carga ventricular se mantienen constantes. En el momento marcado por la flecha se principia la infusión de $5 \mu\text{g}/\text{min}$ de adrenalina. Símbolos como en la figura 5. Ordenadas: trabajo en kgcm (escala de la izquierda); flujo coronario en cm^3/min (escala del centro) y consumo de oxígeno en cm^3/min (escala de la derecha). Abscisas: tiempo en seg.

una relación aproximadamente lineal entre dosis de adrenalina e incrementos máximos porcentuales de trabajo y de consumo de oxígeno (Fig. 10).

B) *La acetilcolina*. Los cambios de flujo coronario producidos por esta sustancia fueron análogos a los originados por la adrenalina tanto cualitativamente cuanto en su curso temporal. También en estos experimentos, aun cuando la presión de perfusión se mantuvo constante, la presión registrada en el sistema coronario disminuyó progresivamente en el curso de la infusión hasta alcanzar un valor mínimo que coincidió con el máximo incremento de flujo. Por otra parte, a diferencia de la adrenalina, el trabajo ventricular y el consumo de oxígeno se mantuvieron prácticamente constantes. La magnitud de los cambios de flujo y presión estuvo condicionada por la dosis de acetilcolina que se inyectó (2 a $60 \mu\text{g}/\text{min}$).

DISCUSIÓN

1. El método experimental. No obs-

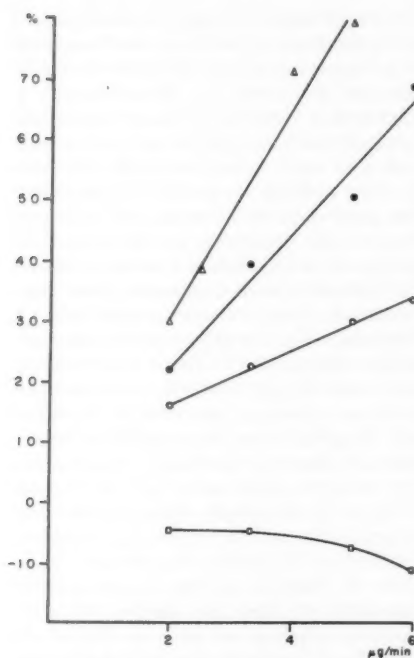


FIG. 10. — Relación entre las dosis de adrenalina y sus efectos sobre el flujo coronario, el consumo de oxígeno, el trabajo ventricular y la presión arterial coronaria. La presión arterial coronaria se representa por cuadros (\square), los otros símbolos como en la figura 5. Ordenadas: efectos producidos por la adrenalina, expresados porcentualmente con respecto a los correspondientes valores previos a la infusión. Abscisas: dosis de adrenalina en $\mu\text{g}/\text{min}$.

tante que la preparación experimental empleada en este trabajo coloca al corazón en condiciones alejadas de las del organismo *in situ* en el animal íntegro, permite controlar independiente y eficazmente las diversas variables que influyen sobre la circulación coronaria e incluye la ventaja de trabajar con un órgano perfundido con sangre que está circulando continuamente por un animal intacto. Además, puede tomarse como índice de las buenas condiciones de la preparación, las medidas que en

ella se han hecho de diferentes propiedades del músculo cardíaco (¹⁻³) y cuyos valores son similares a los obtenidos en el corazón *in situ*. Por otra parte, permite tener un conocimiento más completo del comportamiento del sistema coronario considerado en conjunto ya que la sangre que se mide es la que llega al ventrículo derecho, o sea el flujo total menos la pequeña cantidad que drena al ventrículo izquierdo: 7 por ciento según Lendrum, Kondo y Katz (³¹); 1 cc/5 min según Citters *et al.* (⁹).

2. La frecuencia de contracción. Como fué señalado, en todos los experimentos se observaron aumentos de flujo al aumentar la frecuencia de contracción (Figs. 2 y 3). Existe entre ambas variables, dentro de ciertos límites, una relación lineal; cuando se sobrepasan tales límites, las modificaciones de flujo son de menor cuantía. Hammouda y Kinoshita (²³), trabajando en corazón de conejo, no encontraron modificaciones del flujo coronario al variar la frecuencia; sin embargo sus experimentos son objetables debido a que utilizaron Ringer como líquido de perfusión y presiones variables entre 50 y 110 cm de agua. Anrep y Häusler (⁶) conclu-

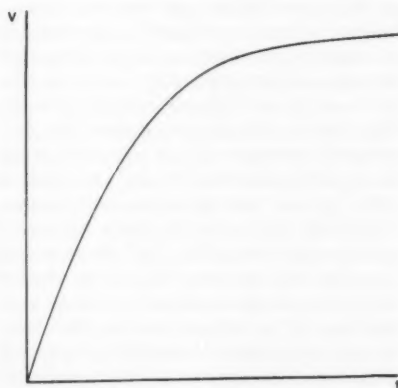


FIG. 11. — Esquema que ilustra la hipótesis propuesta para explicar la relación flujo-frecuencia. Explicación en el texto.

yeron que el efecto de los cambios de frecuencia sobre el flujo coronario no puede predecirse y que en último término depende de la duración e intensidad de las contracciones ventriculares. Gregg ⁽¹⁸⁾ reportó que el flujo coronario no se modifica cuando los aumentos de frecuencia son provocados por estimulación eléctrica. Laurent *et al.* ⁽³⁰⁾, observaron que en el corazón de perro, en condiciones controladas, el aumento de frecuencia hasta 300/min se acompaña de aumento en el flujo coronario y aumento en el consumo de oxígeno y postularon que el aumento de frecuencia cardíaca es un factor importante que condiciona el consumo de oxígeno, el cual provoca vasodilatación para satisfacer la demanda gaseosa, siendo la vasodilatación el factor responsable del aumento de flujo.

En nuestros experimentos observamos que aun cuando el aumento de frecuencia incrementa el consumo de oxígeno, no existe estricto paralelismo entre ambos. Además, el aumento de flujo se inicia inmediatamente después de aumentar la frecuencia y se estabiliza en pocos segundos; en ningún caso se observó disminución de la presión en el sistema coronario. Si, por otra parte, se tiene en cuenta que en los experimentos sobre la influencia del trabajo se observaron cambios importantes en el consumo de oxígeno que no se acompañaron de modificaciones en el flujo, estos hechos, en conjunto, permiten descartar al oxígeno como responsable de las modificaciones en el flujo coronario y excluir un proceso de vasodilatación.

Con el objeto de explicar los resultados experimentales aquí descritos se propone la siguiente hipótesis. En el momento en que termina la sístole ventricular, el principal período de vaciamiento, el sistema coronario principiará a llenarse. Si se tienen en cuenta las características de la preparación experimental empleada, el período de llenado tendría el curso temporal ilustra-

do en la figura 11. Según el esquema, el llenado se efectuaría en dos fases, una rápida cuya duración dependería de la presión de perfusión, del diámetro y elasticidad vascular y de la compresión ventricular, y otra de llenado lento, durante la cual se tendería a la estabilización, condicionada por el gradiente de presión entre la aorta y el extremo venoso. Al aumentar la frecuencia de contracción se produce acortamiento de la diástole el cual originaría como consecuencia, acortamiento del período de llenado. Para las frecuencias comprendidas dentro de la parte lineal de la relación flujo-frecuencia, este acortamiento se haría a expensas de la región de llenado lento sin modificar la región de llenado rápido. De esta manera el volumen substraído por el acortamiento de la diástole sería compensado y excedido por la repetición más frecuente en la unidad de tiempo de la fase de llenado rápido, originando el aumento de flujo por minuto. Esta hipótesis explica, además, el hecho de que las frecuencias bajas (inferiores a 90/min) no modifiquen el flujo coronario o lo hagan en pequeña proporción (menos del 5 por ciento). Por otra parte, cuando el acortamiento del ciclo llegue a interferir con la fase de llenado rápido (frecuencias altas), el flujo por minuto tenderá a disminuir. Esto fue observado en algunos de nuestros experimentos cuando la frecuencia de contracción sobrepasó de 225/min, como término medio.

Las modificaciones de la contracción ventricular cuando se estimula directamente el ventrículo, descritas por Wiggers ⁽⁴²⁾ no parecen intervenir en nuestros resultados, ya que fueron cualitativamente los mismos independientemente de que se estimulara la aurícula o el ventrículo.

3. *La fibrilación ventricular.* Como fue descrito en la sección correspondiente, hubo en general, disminución del flujo coronario, excepto en algunos

corazones en los que se observó pequeño aumento inmediatamente después de iniciada la fibrilación. Puede concluirse además, que el grado de disminución fué tanto mayor cuanto más alta la frecuencia de contracción previa. Estos resultados están en desacuerdo con los descritos por Anrep y Häusler⁽⁶⁾ y Hammouda y Kinoshita⁽²³⁾, quienes encontraron aumento de flujo; cabe mencionar que los autores citados produjeron fibrilación empleando corriente inducida intensa. Resultados similares a los nuestros han sido reportados por García Ramos *et al.*⁽¹⁴⁾, quienes lo atribuyeron a la falta de masaje ventricular.

En las presentes observaciones no se apreciaron cambios en la presión coronaria que pudieran indicar vasoconstricción o vasodilatación. Por lo tanto, parece verosímil concluir que la disminución de flujo coronario es originada por la desaparición de alguna influencia favorecedora que pudiera estar representada por el masaje durante la sístole ventricular⁽³³⁾. Los resultados con respecto al consumo de oxígeno indican que durante la fibrilación el metabolismo cardíaco está disminuido.

4. *La presión de perfusión.* Los resultados descritos en la sección correspondiente concuerdan con los comunicados por la mayoría de los autores^(4, 10, 11, 20, 22, 25, 27, 33) en el sentido de que los aumentos de presión se acompañan de aumentos en el flujo coronario. La relación existente entre presión y flujo se aproxima a la exponencial descrita por Osher⁽³³⁾. El análisis de los datos ilustrados en la figura 5 muestra que cuando la presión de perfusión ha aumentado un 77 por ciento el flujo presenta un incremento de 81.8 por ciento, en tanto que el aumento porcentual del consumo de oxígeno es únicamente de 10. Sin embargo, para un aumento de presión de 100 por ciento se nota un incremento brusco del consumo gaseoso que alcanza un valor de

33 por ciento, con un incremento de flujo de 207 por ciento.

Estos hechos, agregados a la estabilidad del trabajo ventricular durante las modificaciones de presión de perfusión (Fig. 5) y a la ausencia de modificaciones en el flujo coronario cuando se producen aumentos de consumo de oxígeno por aumento de trabajo (Figuras 7 y 8), permiten concluir que en el corazón aislado el flujo coronario es independiente, dentro de ciertos límites, del consumo de oxígeno y del trabajo desarrollado por el ventrículo. La explicación propuesta por Osher⁽³³⁾ consistente en que a mayor presión de perfusión el contenido del sistema coronario aumenta incluso hasta provocar dilatación vascular con el consecuente aumento de la cantidad de sangre que pasa en la unidad de tiempo, puede ser aplicada a estos resultados. Es posible que cuando los aumentos de presión alcancen valores altos intervenga algún factor agregado de tipo metabólico como ha sido propuesto por Katz *et al.*⁽²⁷⁾ y Allela *et al.*⁽⁴⁾. Por lo tanto puede concluirse que dentro de ciertos límites los aumentos de flujo provocados por los aumentos de presión son originados por un factor mecánico, preponderantemente. Cuando tales límites se sobrepasan puede intervenir algún factor metabólico coadyuvante cuyo mecanismo de acción no puede inferirse de estos experimentos.

5. *El trabajo ventricular.* Los resultados descritos a este respecto (Figs. 6, 7 y 8) hacen evidente que el flujo coronario no depende del trabajo ventricular, ya que aun con los aumentos considerables de trabajo el flujo presenta modificaciones mínimas o no se altera. La falta de concordancia entre los resultados descritos por otros autores^(5, 8, 13, 21, 28, 41) y los que aquí se comunican puede ser explicada si se considera el tipo de preparación experimental utilizada y la falta de control eficaz sobre otras variables cuya influen-

cia sobre el flujo coronario es decisiva.

Resultados similares han sido obtenidos por Rosenblueth *et al.* ⁽³⁶⁾ en una preparación semejante y con el ventrículo trabajando en contracciones isométricas.

El hecho de que al aumentar el trabajo se produzca aumento en el consumo de oxígeno sin modificación del flujo coronario, confirma la aseveración de Rosenblueth *et al.* ⁽³⁶⁾ en el sentido de que en la preparación experimental utilizada el aporte de oxígeno permite aumentar el consumo sin necesidad de recurrir a aumentos de flujo.

En algunos de los experimentos en los que se usó el método del resorte pudo apreciarse que al regresar a la carga basal el consumo de oxígeno se mantuvo elevado durante algún tiempo. Este resultado indica que, contrariamente a lo descrito por Sarnoff *et al.* ⁽³⁷⁾, el corazón del perro es susceptible de adquirir una deuda de oxígeno cuya magnitud y duración pueden ser evidenciadas.

La disminución del consumo de oxígeno durante el período de contracciones isométricas puede ser explicada de acuerdo con las siguientes hipótesis: A) como ha sido propuesto por Laurent *et al.* ⁽³⁰⁾, el corazón puede cambiar sus procesos metabólicos hacia la anaerobiosis; B) dadas las nuevas condiciones hemodinámicas puede haber una mezcla de sangre arterial con sangre venosa a través de las comunicaciones arterio-luminales. En estas condiciones, la diferencia arterio-venosa disminuiría y ya que el flujo coronario se mantiene constante habría disminución aparente en el consumo de oxígeno. Esta última hipótesis no es aplicable a aquellos experimentos con resorte en los cuales también se observó disminución en el consumo de oxígeno durante los aumentos de trabajo ya que en ellos la posibilidad de mezcla es mínima. Queda como probable explicación y sujeta

a las comprobaciones necesarias, el posible cambio hacia la anaerobiosis.

6. *La adrenalina y la acetilcolina.* Los resultados comunicados hasta ahora con respecto a la acción de la adrenalina sobre el flujo coronario ^(11, 12, 15, 16, 32, 38, 39) coinciden en señalar que bajo la influencia de esta substancia el gasto coronario aumenta. El efecto ha sido atribuido ⁽¹⁹⁾ a la suma algebraica de varios factores, el soporte extravascular, el metabólico, una acción directa, o bien al predominio de alguno de ellos, fundamentalmente el metabólico, que enmascararía la acción de los restantes. De acuerdo con los resultados aquí descritos, puede ser descartada la influencia preponderante atribuida a los factores indirectos si se tiene en cuenta que en los experimentos en los que se modificó la carga ventricular no hubo cambios en el flujo coronario a pesar de los incrementos de trabajo y de consumo de oxígeno. El efecto cronotrópico positivo puede ser igualmente descartado ya que los corazones se mantuvieron estimulados a una frecuencia mayor que la que pudo haber desencadenado la substancia. Además, en presencia de presión de perfusión constante, la presión en el sistema coronario disminuyó notoriamente y en proporción a la dosis de adrenalina inyectada (Fig. 10). Se puede concluir que en nuestras preparaciones el aumento de flujo consecutivo a la adrenalina depende, fundamentalmente, de la acción directa de esta substancia sobre los vasos coronarios y que esta acción es vasodilatadora. Conclusiones análogas han sido reportadas por Eckenhoff *et al.* ⁽¹¹⁾; Schofield y Walker ⁽³⁸⁾; Gerola *et al.* ⁽¹⁶⁾ y por Smith *et al.* ⁽⁴⁰⁾ para fragmentos de arterias coronarias.

Los efectos de aumento de flujo provocados por la acetilcolina pueden ser igualmente atribuidos a una acción directa vasodilatadora sobre el sistema coronario. Esta conclusión está basada en la ausencia de modificaciones en la

frecuencia cardíaca; la estabilidad de la presión de perfusión, del trabajo y del consumo de oxígeno, y la disminución de la presión en el lecho coronario. Conclusiones análogas han sido comunicadas por Eckenhoff *et al.* ⁽¹¹⁾, Schofield y Walter ⁽³⁸⁾ y García Ramos *et al.* ⁽¹⁵⁾.

RESUMEN

Se estudió el flujo coronario medio en el corazón de perro. La preparación utilizada permite controlar independientemente la frecuencia cardíaca, la presión de perfusión y el trabajo ventricular.

Los aumentos de frecuencia cardíaca provocan aumentos de flujo coronario. La relación que existe entre estas dos variables es lineal dentro de un amplio margen de cambios de frecuencia.

No es posible predecir los cambios de flujo coronario originados por la fibrilación ventricular aun cuando, en general, puede producirse disminución como consecuencia de la falta de masaje ventricular.

El aumento de la presión de perfusión provoca aumentos de flujo coronario. La relación flujo-presión es aproximadamente exponencial. El factor primordial responsable de los cambios de flujo es mecánico; sin embargo, para presiones de perfusión altas puede intervenir un factor probablemente de naturaleza metabólica.

Se demuestra que el trabajo efectuado por el ventrículo es independiente del flujo coronario. Pueden producirse aumentos importantes de trabajo sin modificación concomitante del flujo y viceversa. Se demuestra la existencia de deuda de oxígeno y se discute la posibilidad de que el corazón de perro pueda cambiar sus procesos metabólicos hacia la anaerobiosis.

Se concluye que la adrenalina y la acetilcolina aumentan el flujo corona-

rio medio por acción vasodilatadora directa.

SUMMARY

The mean coronary blood flow of the dog's heart was studied. The experimental preparation used permits the independent control of the heart rate, the perfusion pressure and the ventricular work.

The increases of heart rate induce increments of the coronary flow. Over a wide range of frequencies the relationship between these two variables is lineal.

The changes in coronary flow provoked by ventricular fibrillation cannot be predicted, although generally a diminution is observed as a consequence of the lack of ventricular massage.

The coronary flow augments exponentially when the perfusion pressure is increased. It is concluded that these changes in coronary flow are produced by a mechanical factor, but with high perfusion pressures some other factor, probably metabolic in nature, may be involved.

It is shown that the coronary flow is independent of the work performed by the ventricle. The ventricular work may increase considerably without any concomitant modification in flow. An oxygen debt is demonstrated and the possibility that the dog's heart may change its metabolic processes towards anaerobiosis is discussed.

Adrenaline and acetylcholine were found to increase the coronary flow by a direct vasodilator action.

Los autores agradecen al Dr. A. Rosenblueth la sugestión del tema y numerosos consejos y crítica durante el desarrollo del mismo.

Este trabajo fué realizado con la ayuda de un donativo de la *Life Insurance Medical Research Fund*.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ALANÍS, J., GONZÁLEZ, H. and LÓPEZ, E.: *J. Physiol.* (Lond.), 1958, 142, 127.
- (2) ALANÍS, J., LÓPEZ, E., MANDOKI, J. and PILAR, G.: *Amer. J. Physiol.*, 1959, 197, 1171.
- (3) ALANÍS, J., LÓPEZ, E. and PULIDO, J.: *J. Physiol.* (Lond.), 1959, 147, 315.
- (4) ALLELA, A., WILLIAMS, F. L., BOLENE-WILLIAMS, C. and KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 370.
- (5) ANREP, G. V. and HAÜSLER, H.: *J. Physiol.* (Lond.), 1928, 65, 357.
- (6) ANREP, G. V. and HAÜSLER, H.: *J. Physiol.* (Lond.), 1929, 67, 299.
- (7) BAUMBERGER, J. P., BARWELLAND, K. and NEVILLE, J. R.: *The determination of oxygen capacity and percent saturation blood by the polarographic determination of the oxygen displaced by carbon monoxide*, Contract Nohf (14) Project N. R. 100-007, Stanford University, Office of Naval Research.
- (8) BRANWALD, E., SARNOFF, S. J., CASE, R. B., STAINBY, W. N. and WELCH JR., G. H.: *Amer. J. Physiol.*, 1958, 192, 157.
- (9) CITTERS, R. L., VAN, RUTH, W. E. and RIUSSMAN, K. R.: *Amer. J. Physiol.*, 1957, 191, 443.
- (10) ECKENHOFF, J. E., HAFKENSCHIEL, J. H., FOLTZ, E. L. and DRIVEN, R. L.: *Amer. J. Physiol.*, 1948, 152, 545.
- (11) ECKENHOFF, J. E., HAFKENSCHIEL, J. H., LANDMESSER, C. M. and HARMEL, M.: *Amer. J. Physiol.*, 1947, 148, 582.
- (12) FEINBERG, H. and KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1958, 193, 151.
- (13) FOLTZ, E. L., PAGE, R. G., SHELTON, W. F., WONG, S. K., TUDDENHAM, W. J. and WEINSE, A. J.: *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 521.
- (14) GARCÍA RAMOS, J., ALANÍS, J. y ROSENBLUETH, A.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1950, 20, 474.
- (15) GARCÍA RAMOS, J., ALANÍS, J. y LUCO, J.: *Arch. Inst. Cardiol. Méx.*, 1950, 20, 534.
- (16) GEROLA, A., FEIMBERG, H. and KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1959, 196, 394.
- (17) GREGG, D. E.: *Physiol. Rev.*, 1946, 26, 28.
- (18) GREGG, D. E.: *Coronary circulation in health and disease*. Lea & Febiger. Philadelphia, pp. 131, 1950.
- (19) GREGG, D. E.: *Coronary circulation in health and disease*. Lea & Febiger. Philadelphia, pp. 138, 1950.
- (20) GREGG, D. E. and GREEN, H. D.: *Amer. J. Physiol.*, 1940, 130, 108.
- (21) GREGG, D. E. and SHIPLEY, R. E.: *Amer. J. Physiol.*, 1945, 142, 44.
- (22) GREGG, D. E., SHIPLEY, R. E. and BIDDER, T. G.: *Amer. J. Physiol.*, 1943, 139, 732.
- (23) HAMMOUDA, M. and KINOSITA, R.: *J. Physiol.* (Lond.), 1926, 61, 615.
- (24) HEYMANS, J. F. and KOCHMAN, M.: *Arch. Pharm. et de Therap.*, 1904, 13, 379.
- (25) KATZ, L. N., JOCHIM, K. and BOHNING, A.: *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 236.
- (26) KATZ, L. N., JOCHIM, K. and WEINSTEIN, W.: *Amer. J. Physiol.*, 1938, 122, 252.
- (27) KATZ, A. M., KATZ, L. N. and WILLIAMS, F. L.: *Amer. J. Physiol.*, 1955, 180, 392.
- (28) KATZ, L. N., WEISS, W. and JOCHIM, K.: *Amer. J. Physiol.*, 1945, 143, 479.
- (29) LANGENDORFF, O.: *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1899, 78, 423.
- (30) LAURENT, D., BOLENE-WILLIAMS, C., WILLIAMS, F. L. and KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1956, 185, 355.
- (31) LENDRUM, B., KONDO, B. and KATZ, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1945, 143, 243.
- (32) MARKWALDER, J. and STARLING, E. H.: *J. Physiol.* (Lond.), 1914, 47, 275.
- (33) OSHER, W. J.: *Amer. J. Physiol.*, 1953, 172, 403.
- (34) ROSENBLUETH, A., ALANÍS, J. and RUBIO, R.: *Arch. internat. Physiol. Bioch.*, 1959, 66, 330.
- (35) ROSENBLUETH, A., ALANÍS, J. and RUBIO, R.: *Arch. internat. Physiol. Bioch.*, 1959, 67, 276.
- (36) ROSENBLUETH, A., ALANÍS, J., RUBIO, R. and PILAR, G.: (En preparación.)
- (37) SARNOFF, S. J., CASE, R. B., WELCH JR., G. H., BRANWALD, E. and SRAINSBY, W. N.: *Amer. J. Physiol.*, 1958, 192, 141.
- (38) SCHOFIELD, B. M. and WALKER, J. M.: *J. Physiol.* (Lond.), 1953, 122, 489.
- (39) SHIPLEY, R. E. and KOHLSTAEDT, K. G.: Cit. by Gregg, D. E.: *Coronary circulation in health and disease*. Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 138, 1950.
- (40) SMITH, D. J., SYLVERTONE, J. T. and COXE, J. W.: *Circulation*, 1951, 4, 890.
- (41) WÉGRIA, R., NAKANO, J., MCGIFF, J. C., ROCHESTER, D. F., BLUMENTHAL, M. R. and MURAEV, T.: *Amer. J. Physiol.*, 1958, 193, 147.
- (42) WIGGERS, C. J.: *Amer. J. Physiol.*, 1925, 73, 346.

REPONSES RESPIRATOIRES DU CHIEN A L'ALCALOSE METABOLIQUE AIGUE

A. J. RONCORONI (*), J. J. POCIDALÓ, J. LISSAC
et J. L. AMIEL (**)

LA régulation chimique de la ventilation a été l'objet de nombreux travaux ayant trait pour la plupart, à la stimulation de la ventilation sous l'influence de l'hypoxémie, de l'inhalation de CO_2 ou de l'acidose d'origine métabolique. Les effets déprimants sur la ventilation ont été moins longuement étudiés. Parmi eux, l'hypoventilation compensatrice dans l'alcalose métabolique est discutée et a été l'objet de quelques travaux qui ont abouti à des conclusions divergentes.

Notre étude a eu pour objet l'appréciation des modifications respiratoires, consécutives à la production d'alcalose expérimentale aiguë chez des chiens peu anesthésiés.

METHODES

Ce travail a été réalisé sur 15 chiens de poids variable entre 10 et 25 kg.

(*) Boursier du Gouvernement Français (Ministère d'Affaires Etrangères) Adresse actuelle: "Centro de Rehabilitación Respiratoria", Patagones 849, Buenos Aires, Rep. Argentina.

(**) Centre de Réanimation Respiratoire et Laboratoire de l'Hôpital Claude Bernard. Paris, Directeur: Pr. P. Mollaret.

Reçu pour publication, Août 16, 1960.

L'anesthésie a été obtenue en injectant —par voie veineuse— du Privenal (Thiopentone) entre 0.30 et 0.50 gr; après dissection de la veine fémorale, une dose variable entre 30 et 90 cm^3 (0.20 à 0.60 gr) d'une solution de chloralose au 0.66 % a été injectée. La chloralose a été injectée en plusieurs fois de façon à utiliser la plus petite quantité possible d'anesthésique (***). Aussitôt anesthésié le chien a été entubé avec une grosse sonde trachéale munie d'un ballonnet gonflable. Il a fallu attendre de 1 à 4 heures, et parfois 5, pour que la ventilation pulmonaire et la température rectale reviennent pratiquement à la normale, avant de commencer l'expérience. On est sûr, de cette manière, de dépasser la phase de dépression respiratoire secondaire à l'anesthésié durant la suite de l'expérience. La ventilation a été mesurée en connectant un inspiromètre contrôlé (variation $\pm 5\%$) à la partie inspiratoire d'une valvule à deux voies (espace mort 65 cm^3). Le gaz expiré est recueilli

(***) Ce procédé se justifie en raison de la grande variabilité dans l'intensité de l'anesthésie, obtenue chez différents animaux avec des doses semblables.

dans une bourse de Douglas pendant des périodes de 3 minutes, au milieu desquelles on prend le sang de l'artère fémorale pour la détermination des gaz et du pH. Le CO_2 est mesuré dans le sang total avec la technique manométrique de Van Slyke et Neill, et le pH avec une électrode de verre et un pH mètre à température ambiante (corrigé à la température de l'animal en employant le facteur de Rosenthal). L'équation de Henderson-Hasselbach permet d'apprécier la PCO_2 artérielle (PaCO_2). L'oxihémoglobine et la capacité de O_2 du sang artériel ont été mesurés avec la technique photolorimétrique dans l'hémoréflexeur de Kipp: L'erreur de cette méthode peut être estimée à $\pm 1\%$ de saturation. Les concentrations de O_2 et CO_2 dans l'air expiré sont déterminées deux fois — avec la technique et l'appareil de Scholander, en tolérant une différence de ± 0.04 entre les déterminations. Chez quelques animaux nous avons déterminé la PCO_2 alvéolaire avec l'analyseur de CO_2 aux rayons infrarouges (Capnograph). Dans ce but on a glissé un fin cathéter de polyéthylène dans la lumière de la sonde trachéale. Le cathéter est uni au circuit aspirateur d'une pompe qui travaille en circuit fermé et envoie le gaz dans la partie expiratoire de la valvule respiratoire. Dans tous les cas on obtient un plateau alvéolaire qui permet la détermination directe de la tension alvéolaire de CO_2 .

Les déterminations de contrôle étant ainsi réalisées, on injecte par voie veineuse, en goutte à goutte, une solution de bicarbonate de sodium entre 6 et 8 gr % (0.7 à 0.93 mEq/ml) à vitesses variables entre 3 et 6 mEq/min (en 2 expériences: N° 11 et 12, la vitesse fût de 9.6 et 12.2 mEq/min). L'injection est faite en un temps qui varie de 11 à 84 minutes et est en moyenne de 55 minutes (exceptés dans les cas 11 et 12 où elle fût de 11 et 12 min)

avec une dose totale variable entre 7.6 et 30 mEq/kg.

Dans un premier groupe de 6 animaux on a fait des déterminations en série de la ventilation globale, hématoctrite, pH et gaz du sang artériel. Dans un autre groupe de 9 animaux on a recueilli, en outre, le gaz expiré, ce qui permet de déterminer l'excrétion de CO_2 , la consommation de O_2 , le quotient respiratoire et la ventilation alvéolaire. L'espace mort physiologique a été estimé au moyen de l'équation de Bohr. Chez deux animaux (N° 2 et 3) on a réalisé une perfusion d'une solution de HCL à 0.9 %, quantité totale de 4 et 10 mEq/kg, et on a déterminé ensuite la ventilation et leurs effets sur les gaz de sang artériel.

Chez deux animaux la perfusion a été précédée, quelques heures avant, d'une néphrectomie bilatérale.

RESULTATS

Les chiffres de contrôle du pH et de la tension artériel de CO_2 (PaCO_2) (tableau 1 et 2), varient généralement entre des valeurs acceptables pour des chiens anesthésiés. Avant la perfusion chez deux chiens (N° 2 et 10) la PaCO_2 était un peu élevée avec pH bas, témoin d'une acidose respiratoire, chez l'animal N° 4, au contraire, le pH bas était compatible avec une acidose métabolique; enfin dans les cas 1, 3, 6 et 9 il y avait une acidose mixte modérée. La saturation de O_2 a été normale dans tous les cas, sauf dans le N° 2 où elle était de 86 %.

Le volume de l'espace mort (tableau 2) tient compte de l'espace mort instrumental, qui était de 65 ml (ce qu'explique le haut VD/VT); après sa soustraction, on obtient un espace mort moyen de 7.5 ml/kg (à oscillation entre 4.4 et 8.9 ml/kg). Les ventilations globale et alvéolaire, en relation avec l'excrétion de CO_2 (pour maintenir

TABLEAU I

Chien n° Poids	Temps Min.	E t a t	V̇ BTPS l/min.	F	CaCO ₂ vol. %	PaCO ₂ mmHg.	pH	SaO ₂ %	Hct. %
3 (20 kg)	100	Contrôle	5.0	—	49.8	47	7.28	—	40
	126	Perf. 5 mEq./min.							
	188	Perf. 5 mEq./min.	3.5	—	111.7	62	7.51	—	36
	210	Fin Total 21 mEq./kg.							
	219		3.2	—	127.0	61	7.59	—	35
	220	Perf. HCL 2.6 mEq./min.							
	250	Fin	4.7	—	87.2	48	7.52	—	36
	270	Perf. HCL 4 mEq./min.							
	280	Arrêt Perf.	7.0	—	49.0	42	7.32	—	35
4 (9.5 kg)	145	Contrôle	2.2	20	36.6	39	7.22	96	44
	160	Perf. 5.6 mEq./min.							
	187	Perf. 5.6 mEq./min.	1.9	16	193.7	95	7.58	75	37
	191	Fin Perf. 25.2 mEq./kg.	apnée						
	192	Ventilation Artificielle							
	194	Ventilation Spontanée	2.3	29	160.0	100	7.48	83	37
5 (22 kg)	179	Contrôle	5.0	22	57.0	57	7.25	86	44
	198	Perf. 6 mEq./min.							
	276	Perf. 6 mEq./min.	6.3	32	152.5	71	7.59	96	41
	282	Fin Perf. 21 mEq./kg.							
		Perf. HCL	6.4	16	35.9	47	7.34	98	40
	320-348								

Symbols: V̇: Ventilation - F: Fréquence Respiratoire - CaCO₂: CO₂ total plasmatique - PaCO₂: tension du CO₂ artériel - SaCO₂: Saturation du Hb O₂ - Hct.: Volume globulaire - Perf.: Perfusion.

TABLEAU II

Chien N° Poids (kg.)	Temps Min.	E t a t	\dot{V} BTPS l/min.	F	\dot{V} A BTPS l/min.	VD ml.	VD/VT %	\dot{V} CO ₂	R. Q.	CaCO ₂ ml. %	PaCO ₂ mmHg.	PA CO ₂ mmHg.	pH	SaO ₂ %	Hct %	
7 15	110	Contrôle	5.960	26	2.106	148	64.6	113	145	.781	57.0	46	—	7.36	95	48
	125	Perf. 4 mEq./min.	3.730	16	1.288	153	65.5	108	147	.734	161.0	72	—	7.61	95	43
	171	Perf. 4 mEq./min.	4.710	25	1.125	143	76.1	98	125	.784	138.0	75	—	7.54	93	40
	183	Fin Perf. Total 23 mEq/kg.	5.880	33	1.663	128	71.7	109	136	.803	109.0	56	—	7.54	95	45
	227		3.320	14	1.460	127	56.1	61	88	.707	45.4	36	—	7.36	97	49
11 13	136	Contrôle	5.170	19	2.614	135	49.5	127	125	1.017	79.3	42	—	7.55	98	40
	147	Perf. 9.6 mEq./min.	3.200	13	1.255	154	60.8	77	97	.798	144.1	53	—	7.61	98	41
	149	Perf. 9.6 mEq./min.	6.800	32	3.021	118	55.6	126	153	.826	60.2	36	—	7.49	96	50
	159	Fin Perf. Total 9.7 mEq./kg.	4.070	16	1.297	178	67.6	71	81	.871	58.6	45	36	7.37	97	38
	160	Reveillé	3.850	17	1.040	165	73.0	80	97	.825	135.6	66	58	7.58	97	25
13 15	236		4.070	17	1.170	167	70.8	98	103	.951	130.4	71	61	7.53	97	31
	20	Nephrectomie bilatérale	4.200	—	—	—	—	—	—	—	123.0	65	—	7.52	—	35
	246	Contrôle	4.540	12	3.000	128	33.9	129	145	.893	46.3	37	—	7.36	98	49
	266	Perf. 5.7 mEq./min.	3.960	11	1.692	206	57.2	177	144	.810	144.7	59	—	7.56	97	37
	308	Fin Perf. Total 14 mEq/kg.	—	—	—	—	—	—	—	—	90.0	50	—	7.52	—	35
14 12	434		4.200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	20	Nephrectomie bilatérale	4.540	12	3.000	128	33.9	129	145	.893	46.3	37	—	7.36	98	49
	275	Contrôle	3.960	11	1.692	206	57.2	177	144	.810	144.7	59	—	7.56	97	37
	283	Perf. 5.6 mEq./min.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	305	Fin Perf. Total 10 mEq./kg.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15 15.5	429	Animal Eveillé	4.730	17	2.430	135	48.6	100	—	—	54.2	35	37	7.45	97	41
	20	Nephrectomie bilatérale	4.730	17	2.430	135	48.6	100	—	—	54.2	35	37	7.45	97	41
	180	Contrôle	3.130	13	1.120	155	64.4	71	—	—	122.1	55	49	7.61	97	33
	227	Fin Perf. 15 mEq/kg.	5.860	22	1.936	179	66.9	95	—	—	101.1	42	—	7.66	73	37
	236	Hypoxie (F ₁ O ₂ : 11 %)	3.220	14	1.360	133	57.9	76	—	—	93.4	48	46	7.36	91	36
	246		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	250	Fin Hypoxie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	274		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Symbols: \dot{V} : Ventilation - F: Fréquence respiratoire - \dot{V} A: Ventilation alvéolaire - VD: Espace nuisible - VD/VT: % du volume courant - \dot{V} CO₂: Excrétion CO₂ par minute - \dot{V} O₂: Excrétion O₂ par minute - R.Q.: Quotient respiratoire - Ca CO₂: CO₂ total plasmatique - PaCO₂: Tension du CO₂ artériel - PA CO₂: Tension alvéolaire de CO₂ - Sa O₂: Saturation du Hb O₂ - Hct.: Volume globulaire - Perf.: Perfusion.

une tension de CO_2 artériel donnée), varient entre des limites amples.

Les animaux ont bien résisté à l'injection de la solution de HCO_3Na ; dans un seul cas (N° 8), on a observé l'apparition de tétanie.

L'injection de bicarbonate a produit une série de modifications. Chez 12 animaux la ventilation globale mesurée dans les 5 minutes a été augmentée chez cinq et diminuée chez sept d'entre eux. Dans deux cas seulement on a déterminé en même temps les autres variables respiratoires; une augmentation marquée de la ventilation alvéolaire a été trouvée chez le N° 11 (fig. 1) et une diminution modérée chez un autre (N° 12). La perfusion terminée, la ventilation globale diminue franchement dans la plupart des cas; cette diminution persiste elle-même un temps variable. La dépression ventilatoire a été observée pendant la perfusion, même quand celle-ci a été de longue durée, et après la perfusion, quand cette dernière a été brève (N° 11, 12 et 13). La ventilation alvéolaire a suivi les

mêmes variations, l'espace mort physiologique ayant été augmenté dans quelques cas (7, 8, 13, 14 et 15).

Depuis le commencement de la perfusion, et pendant sa durée, le pH (tableau 1 et 2), la concentration plasmatique (CaCO_2) et la tension du CO_2 artériel, augmentent franchement (fig. 1, 2). Les chiffres atteints dépendent de la quantité de bicarbonate introduite et du niveau initial du CO_2 .

L'alcalose obtenue est appréciée par le chiffre du pH à la fin de la perfusion; il varie entre 7.50 et 7.66. Pendant la phase initiale de la perfusion, chez quelques animaux (7 et 11), l'excrétion respiratoire de CO_2 et le quotient respiratoire ont beaucoup augmenté. Il est très probable que ce phénomène aurait été observé plus fréquemment, si l'on avait fait des déterminations plus rapprochées au début de l'injection.

L'excrétion de CO_2 une fois stabilisée autour du chiffre initial, on trouve que la tension du CO_2 artériel est augmentée de façon variable entre 8 et 29 mmHg (tableau 3).

Pendant l'expérience, à l'exception du cas N° 4, la saturation de O_2 de l'hémoglobine se maintient à des chiffres que l'on peut considérer comme égaux ou très peu supérieurs aux chiffres témoins (tableau 1 et 2) ceci malgré l'hypoventilation et la rétention de CO_2 .

Le volume globulaire a diminué, quelquefois beaucoup (cas N° 8, jusqu'au 14) sauf chez l'animal N° 2.

Dans deux expériences (N° 3 et 5) on a fait une perfusion de HCl après la perfusion de bicarbonate; dans les deux cas le pH et la PaCO_2 ont beaucoup baissé et la ventilation a augmenté (fig. N° 2).

Dans deux cas (N° 13 et 14) les animaux ont été néphrectomisés de deux côtes; ils ont été suivis plus longtemps que les autres; la PaCO_2 s'est maintenue à 20 mmHg (cas 13) et 13 mmHg

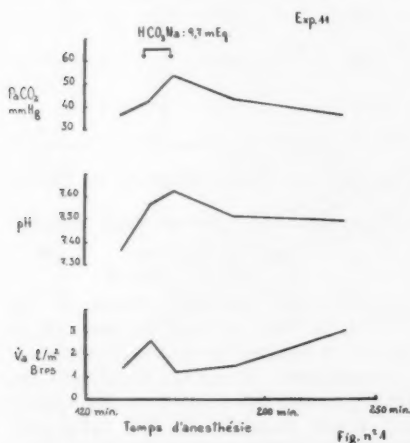


FIG. 1. — Evolution de la ventilation alvéolaire (\bar{V}_A), pH et tension du CO_2 artériel (PaCO_2) pendant et après perfusion de bicarbonate de sodium (HCO_3Na).

TABLEAU III

Chien N°	Temps minutes	pH théorique (*)	pH trouvé	Différence	Δ Pa CO ₂ (**) mmHg.
1	220	7.71	7.56	-0.15	+ 16
2	241	7.56	7.48	-0.08	+ 8
3	210	7.70	7.59	-0.11	+ 14
4 (***)	—	—	—	—	—
5	276	7.70	7.59	-0.11	+ 14
6	132	7.64	7.56	-0.08	+ 8
7	206	7.75	7.54	-0.21	+ 29
8	348	7.72	7.51	-0.21	+ 28
9	169	7.73	7.52	-0.21	+ 25
10	135	7.48	7.43	-0.05	+ 7
11	160	7.78	7.61	-0.17	+ 13
12	345	7.74	7.60	-0.14	+ 16
13	338	7.75	7.57	-0.18	+ 23
14	305	7.76	7.56	-0.20	+ 22
15	229	7.78	7.61	-0.17	+ 20

(*) Calculé en tenant compte du CaCO₂ correspondant au temps indiqué et du PaCO₂ initial.

(**) PaCO₂: Différence entre PCO₂ initial et PCO₂ mesuré aux différents temps indiqués.

(***) Exclu par manque d'équilibre respiratoire.

(cas 14) au dessus des chiffres témoins, 6 heures et 2 heures respectivement après la fin de la perfusion.

La perfusion terminée, la CaCO₂ et PaCO₂ ont diminué lentement; dans quelques cas le pH n'a pas varié, dans d'autres, la CaCO₂ ou la PaCO₂ ont diminué davantage, mais sans qu'on puisse établir une règle constant. Cette récupération s'est accompagnée de diurèse profuse. Dans le cas N° 12, l'urine

recueillie par sondage vésical de la 333^e à la 376^e minute (tableau 2) a atteint le volume de 225 ml, avec une concentration de CO₂, exprimée en HCO₃Na, de 496 mEq/l, et une quantité totale excrétée de 112 mEq par rapport au total injecté de 146 mEq.

Chez un animal (N° 15), une fois atteinte la dépression respiratoire avec hypercapnie, on lui a donné à inspirer un mélange pauvre en O₂ (11 %),

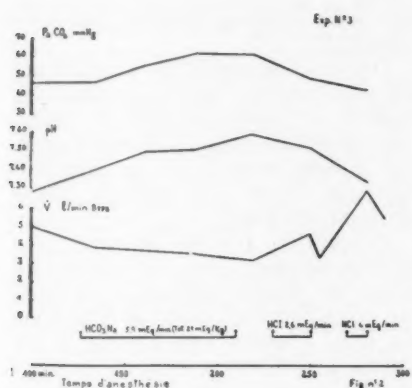


FIG. 2. — Ventilation pulmonaire globale (\dot{V}) pH et tension du CO_2 artériel (PaCO_2) pendant la perfusion de bicarbonate de sodium (HCO_3Na) et d'acide chlorhydrique (HCL).

et on a observé une hyperventilation avec baisse de PaCO_2 et augmentation du pH.

DISCUSSION

Nous avons utilisé des animaux peu anesthésiés avec une petite dose de Privenal et ensuite avec du chloralose; nous ne croyons pas en effet qu'une expérience de ce type, puisse se réaliser chez des chiens éveillés, sans exclure des facteurs d'excitation capables de modifier les résultats. Von Euler et Liljestrand⁽⁶⁾ d'ailleurs ont démontré qu'une tension alvéolaire normale de CO_2 peut se maintenir pendant des heures chez des chiens anesthésiés avec des petites doses de chloralose.

L'animal anesthésié, on a attendu un temps suffisant pour atteindre l'anesthésie maxima. De cette façon, l'expé-

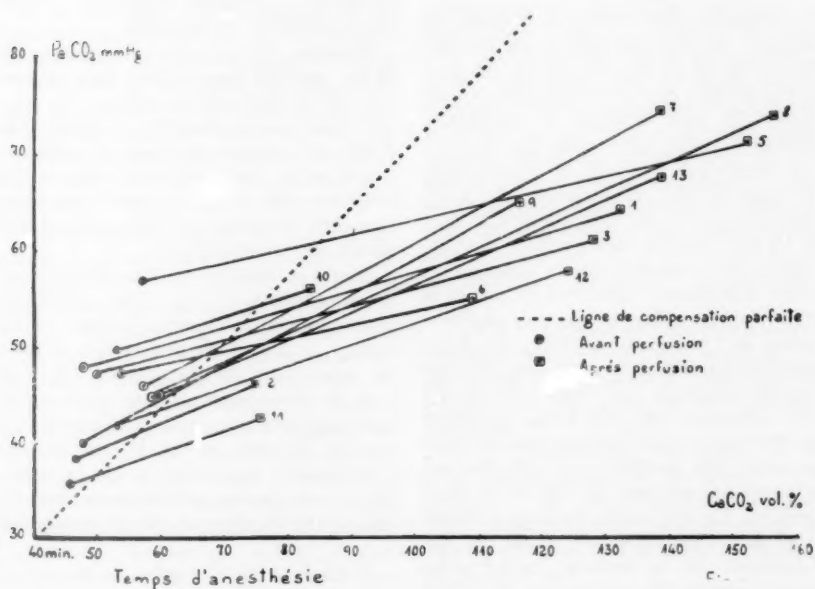


FIG. 3. — Relations entre CO_2 total plasmatique (CaCO_2) et tension du CO_2 artériel (PaCO_2) avant et après la perfusion de bicarbonate de sodium.

rience a été réalisée durant une phase de stabilité de sommeil anesthésique décroissant; la dépression respiratoire qui suit la perfusion ne peut pas être attribuée à l'action progressive de la chloralose.

Les différences observées chez les animaux, en ce qui concerne les chiffres ventilatoires de contrôle, dépendent des variations de l'excrétion de CO_2 (tableau 2) et sont probablement en relation avec un état anesthésique qui n'est pas égal pour tous. Nous ne croyons pas que les variations modérées du métabolisme respiratoire, qui ont été observées avant la perfusion, soient susceptibles de modifier les résultats obtenus.

Nous n'avons pas observé l'hypertension artérielle que Swan et col. (7) ont obtenu avec des doses de bicarbonate de sodium plus petites que les nôtres.

L'augmentation immédiate (dans la minute) au commencement de la perfusion, de la PCO_2 alvéolaire est semblable à celle qui a été enregistrée par Hesser (2); elle traduit la libération massive de CO_2 , provoquée par la réaction chimique qui suit la pénétration du bicarbonate. L'élévation du CO_2 plasmatique et du pH montrent que la PCO_2 artériel déterminée indirectement, se comporte de la même manière; elle monte dans tous les cas et il se produit en même temps une augmentation de l'excrétion de CO_2 d'origine exogène. Ces résultats sont comparables à ceux observés par Singer et col. (4) chez l'homme avec des doses moindres de HCO_3Na et très probablement comparables aux résultats observés durant la première période de Shock et Hastings (1). Ce qui attire beaucoup notre attention, c'est l'absence totale de modifications de la tension du CO_2 artériel, pendant la réalisation de l'alcalose, décrite par Roberts et col. (5), chez le chien; ceci est peut être lié au fait

que leurs animaux n'étaient pas anesthésiés (*).

Des résultats semblables à ceux-ci ont été rapportés par West et Rapoport (3), mais ils ont utilisé eux aussi des chiens non anesthésiés; ils ont fait leur dosages sur le sang veineux, ce qui introduit quelques doutes concernant la valeur de leurs résultats.

Pendant la période suivante, bien définie seulement chez les animaux du deuxième groupe (tableau 2), il existe un état d'équilibre relatif de l'excrétion de CO_2 ("steady state") et de la dépression ventilatoire, avec des tensions de CO_2 élevées. Cette situation devient évidente même pendant la perfusion, chez les animaux 7, 8, 9 et 12, et après la perfusion chez tous ceux du second groupe. Pour avoir une idée plus précise des variations de la ventilation pulmonaire et du métabolisme respiratoire en général, il faudrait pouvoir connaître à chaque instant la valeur de ces différentes variables.

Pendant la période d'équilibre, la PCO_2 artériel monte dans tous les cas, entre 7 et 29 mmHg (tableau 3).

Ce fait est le témoin, à notre avis, d'une adaptation respiratoire destinée à compenser l'alcalose métabolique; ces résultats sont en accord avec ceux obtenus chez l'homme par Singer (4) et par Shock et Hastings (1).

Dans ces conditions, l'injection d'acide chlorhydrique (fig. 2) est capable de provoquer une hyperventilation secondaire à la baisse du pH, ce qui montre les possibilités de réaction de l'animal.

Si la compensation respiratoire s'accompagnait d'anoxémie comme le supposent Roberts et col. (5) on devrait évidemment tenir compte de la stimulation respiratoire qu'elle provoquerait. Malgré la diminution de la ventilation

(*) Chez un de nos animaux (N° 11) on peut observer à la fin de l'expérience qu'au réveil la PCO_2 est semblable à celle du commencement, malgré l'existence d'un pH alcalin.

pulmonaire et l'élévation de la PCO_2 artériel, nos animaux gardent une saturation en oxygène de l'hémoglobine semblable à celle des témoins ou un peu plus élevée. Ce fait nous suggère que la courbe de dissociation de l'hémoglobine s'est, peut être, déplacée vers la gauche, en raison de l'élévation du pH. On devrait aussi tenir compte de l'effet de l'hypercapnie auquel on ne pense pas habituellement quand on étudie les courbes de dissociation de l'hémoglobine avec un pH alcalin. La compensation observée n'est évidemment pas complète (fig. 3). Cette compensation exige, pour qu'elle se produise, l'amorce plus ou moins apparente de la perturbation qu'elle va tenter de corriger. A ce point de vue les exemples donnés par Roberts et col. (5) ne nous paraissent pas démonstratifs: ils provoquent une hypoventilation jusqu'à compensation complète, ceci chez des chiens rendus alcalosiques, et dans ces conditions ils observent une anoxémie. Cette hypoventilation complètement compensatrice, est toute artificielle et n'a aucun rapport quantitatif avec celle que l'on peut observer dans la réalité: nous croyons avoir démontré objectivement que la compensation n'est jamais complète dans nos conditions d'expérience (tableau 3).

En soumettant à l'hypoxie l'animal rendu artificiellement alcalosique et spontanément hypoventilé (mais avec une saturation normale) (tableau 2, N° 15), on voit que la stimulation produite par l'anoxémie est prédominante. Du fait de l'hypoxie, la ventilation et le pH augmentent; la PCO_2 artériel baisse. La suppression de l'hypoxie entraîne à nouveau hypoventilation et rétention de CO_2 . Dans un seul cas (tableau 1, N° 4), chez lequel le CO_2 artériel atteint des chiffres très élevés, l'anoxémie intense est suivie d'arrêt respiratoire; ce fait, déjà signalé par Collip (6) il y a des années, n'est pas très bien compris.

Chez les deux animaux, chez qui la compensation rénale excrétrice a été supprimée par la néphrectomie préalable, l'hypercapnie peut se maintenir longtemps. Cette hypercapnie n'a rien à voir avec l'anesthésie dont les effets ont en grande partie disparu.

La baisse, parfois importante, du volume globulaire, est un reflet de l'hémodilution provoquée par la quantité de liquide injecté et par l'hypertonie de la solution qui attire le liquide intracellulaire dans l'espace intravasculaire.

CONCLUSIONS

1) Il est possible de maintenir une saturation de O_2 de l'hémoglobine et une PCO_2 artériel proches des chiffres normaux chez des chiens anesthésiés légèrement au chloralose.

2) L'injection intraveineuse rapide d'une solution de bicarbonate de sodium, provoque fréquemment une hyperventilation immédiate, pendant laquelle augmentent l'excrétion de CO_2 et le quotient respiratoire. Peu de temps après, même pendant la perfusion, on a observé une hypoventilation globale et alvéolaire contrastant avec une forte augmentation du PCO_2 artériel. Ce même phénomène peut s'observer aussi après la fin de la perfusion. Cette hypoventilation provoque une compensation significative de l'alcalose métabolique secondaire en réduisant l'augmentation du pH.

3) Cette réponse est analysée dans les conditions de l'expérience, et aussi chez des chiens chez lesquels la compensation rénale a été supprimée par néphrectomie préalable.

4) La conservation, ou même la légère augmentation de la saturation en oxygène de l'hémoglobine, suggère l'existence d'un changement dans la courbe de dissociation sous l'influence de l'alcalinité.

Les tableaux complets des données expérimentales peuvent être demandés aux auteurs.

REFERENCES

- (1) SHOCK, N. W. et HASTINGS, A. B.: *J. biol. Chem.*, 1935, 112, 239.
 - (2) HESSER, C. M.: *Acta physiol. scand.*, 1949, 18, suppl. 64.
 - (3) WEST, C. D. et RAPOPORT, S.: *J. lab. clin. Med.*, 1950, 36, 428.
 - (4) SINGER, R. B.; DEERING, R. C. et CLARK, J. K.: *J. clin. Inv.*, 1955, 35, 245.
 - (5) ROBERTS, K. E.; POPPELL, J. W.; VANAMEE, P.; BEALS, R. et RANDALL, H. T.: *J. clin. Inv.*, 1956, 35, 261.
 - (6) VON EULER, U. S. et LILJESTRAND, G.: *Acta physiol. scand.*, 1940, 1, 93.
 - (7) SWAN, R. C.; AXELROD, R. D.; SEIP, M. et PITTS, R.: *J. clin. Inv.*, 1955, 34, 1795.
 - (8) COLLIP, J. B.: *J. Physiol. (Lond)*, 1920, 54, 58.
-

WATER UPTAKE THROUGH THE TOAD'S SKIN

JULIA URANGA

(Instituto de Biología y Medicina Experimental,
Obligado 2490, Buenos Aires, Argentina)

B^{RUNN} in 1921 observed that the injection of neurointermediate lobe of mammalian hypophysis produces an increase in the frog body weight. Housay and Potick (1929) and Novelli (1932) observed a similar effect in the toad.

Several authors (Novelli, 1936; Koefoed-Johnsen y Ussing, 1953; Ussing, 1954; Fuhrman y Ussing, 1951; Andersen y Ussing, 1957) have observed the passage of water through the isolated skin of the toad, and that this passage is increased by the hormones of the mammalian neurohypophysis.

Since toads with an atrophied neurohypophysis lose and recover water at the same rate than the normal animals (Jorgensen y col., 1956) it was thought interesting to study further the role of the hypophysis and the effect of dehydration in the toad's water uptake.

METHODS

Male toads, *Bufo arenarum* Hensel, weighing between 100 g and 200 g were used. These toads had less than fifteen days of captivity, and during this time

they were fed with liver. The day before the assay the toads were slightly anesthetized with ether, the bladder was emptied, the orifice that communicates it with the cloaca tied off and a cannulae was placed in the cloaca. The animals were kept in water all night. Before the beginning of the experiment the cloaca was rinsed out with 10 ml of water, so that the feces would not alter the urine volume.

The animals were placed, with water, in polyethylene boxes having a hole on the side through which the cannulae were passed. The urine was collected in 25 ml cylinders covered with cotton wool to prevent evaporation.

Every hour the water was poured out and the box and toad were dried and weighed without taking the animal out of the box.

The water uptake is equal to the algebraic sum of the weight variation and the urine output, this amount is expressed as percentage of initial weight.

The neurointermediate lobes of a large quantity of toads were homogenized with a solution of NaCl 0.85 % and the homogenate was assayed on

Received for publication, August 15, 1960.

rats as described in a previous paper (Uringa, 1957).

RESULTS

Effect of vasopressin and neurointermediate lobe of toad's hypophysis on the water uptake by the toad.—The largest increase in water uptake takes place during the first hour after the injection (fig. 1). Expressing it as the per-

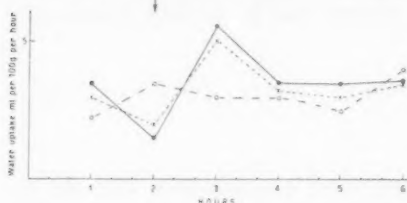


FIG. 1.—Variation in the water uptake through the toad's skin, produced by the injection of vasopressin or toad's neurointermediate lobe. The arrow shows the time of the injection. The ordinate represents the rate of water uptake in ml per 100 g of body weight, in one hour; the abscissa represents the time in hours.

● ——— ● 0.5 U/100 g Vasopressin
 ○ - - - - - ○ 0.5 U/100 g Toad's neurointermediate lobe
 x ········ x 1 ml 0.6% sodium chloride

centage of the water uptake before the injection it may be represented by the regression coefficient of the increase in water uptake on the logarithm of the dose. For vasopressin F is 0.35 (at $P_{0.05}$, F is 2.86) which shows that the regression line is not significantly different from a straight line. The regression coefficient is 72 ± 25 , significantly different from zero ($t = 2.8$; for $P_{0.05}$, t is 2.7). For the neurointermediate lobe of the toad's hypophysis F is 1.24 (at $P_{0.05}$, F is 3.32) and the regression coefficient is 60 ± 24 ($t = 2.3$; for $P_{0.05}$, t is 2.0) also significantly different from zero.

The regression coefficient shows that

vasopressin and the neurointermediate lobe are not significantly different ($F = 0.23$; for $P_{0.05}$, F is 3.99). This shows that vasopressin and the toad's neurointermediate lobe are very similar in their action on the increase of water uptake (table I and fig. 2).

The activity of the homogenate of toad's hypophyseal neurointermediate lobe, assayed by its antidiuretic activity on the rat, was equivalent to 25 units of vasopressin per ml of extract. But when assayed by its effect on the water uptake, by the toad's skin, its activity was similar to 183 units of vasopressin per ml of homogenate. This shows that the toad's homogenate is more active than vasopressin when assayed in the water uptake through the toad's skin.

Effect of dehydration on the water uptake.—In the month of December a group of male toads was divided in two lots, one of them was placed in a cage under a dripping faucet, and the other one was kept without water for six days. After this period of time both groups were submitted to the experimental procedure described in Methods.

In the control animals there was no loss of body weight nor increase when they were placed in water, and their water uptake was $3.1 \text{ ml} \pm 0.43 \text{ ml per } 100 \text{ g/hour}$.

The dehydrated toads lost 33% of their body weight, and on the fifth day four animals of this group died. When they were placed in water, from twelve to sixteen hours after death, there was a great increase in their body weight and this was due to the great water uptake which was of $14.4 \pm 2.3 \text{ ml per } 100 \text{ g/hour}$ in the living toads and $14.9 \pm 5.1 \text{ ml per } 100 \text{ g/hour}$ in the dead ones. The difference in water uptake in dead and living toads is not significant ($t = 0.02$; for $P_{0.05}$, t is 2.2). In both groups the water uptake was related to the animal's weight before dehydration.

The water uptake in the dehydrated

TABLE I

Increase in water uptake produced by the injection of vasopressin and toad's neuro intermediate lobe homogenate; expressed as a percentage of the water uptake prior to the injection

Nº of animals		Units per 100 g	Mean values	S _E (*)
9	Vasopressine in	0.16	120	± 33
6	February	0.50	136	± 23
7		1.60	175	± 24
8		5.00	200	± 41
11		10.00	268	± 45
9	Toad's neuro intermediate	0.16	118	± 21
9	lobe homogenate in	0.50	188	± 22
8	February	1.60	190	± 24
8		5.00	206	± 11

(*) S_E Standard Error.

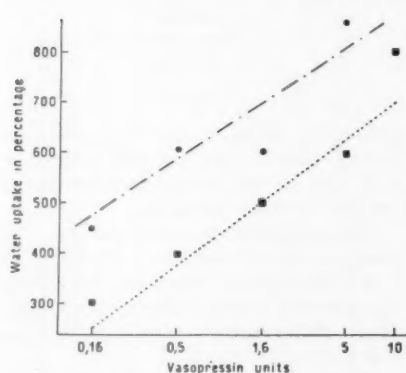


FIG. 2.—The ordinate represents the increase in water uptake produced by vasopressin, or toad's neurointermediate lobe expressed as percentage of the water uptake prior to the injection; the abscissa represents antidiuretic activity expressed in vasopressin units.

x x Vasopressin
o o Toad's neurointermediate lobe

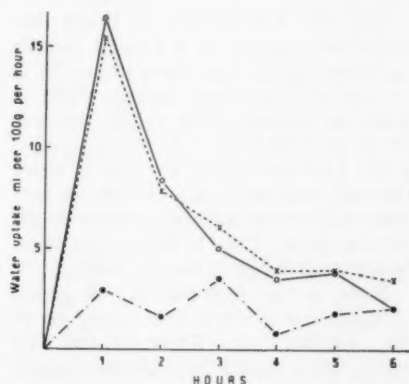


FIG. 3.—The ordinate represents the rate of water uptake in ml per 100 g of body weight, in one hour, in normally hydrated and dehydrated toad's. The abscissa represents the time, in hours, after the animals have been placed in water.

..... Control toads (10 animals)
o Living dehydrated toads (9 animals)
x Dead dehydrated toads (4 animals)

toads is more than four times higher than in the normal animals. It would be necessary to use one thousand units of vasopressin to reproduce this effect.

Four hours after being placed in water the living dehydrated toads have recovered their initial body weight and the water uptake has become normal (3.6 ± 0.84 ml per 100 g/hour). The four dead toads have also recovered their initial body weight and their water uptake has also gone back to normal values (4.1 ± 0.36 ml per 100 g/hour). This slight difference between both groups is not significant ($t = 0.43$; for $P_{0.05}$, t is 2.2). This shows that when a dehydrated toad recovers the normal body weight the water uptake goes back to normal values, both in dead and living animals. In dead or alive dehydrated toads the water uptake is directly proportional to the loss of body weight, if it is higher than 5% (fig. 4).

Osmotic dehydration.—When the toads were placed in a 1.15 M sucrose solution, they lost, in three hours, $17\% \pm 1.03$ of their body weight, while in a sucrose solution 2.30 M the loss was $26\% \pm 1.03$ ($t = 4.0$; for $P_{0.01}$, t is 2.78). This shows that the loss of water through the toad's skin is directly proportional to the osmotic pressure of the environment. This is similar to what happens in frogs (Stewart, 1949).

Role of the hypophysis.—A group of toads was divided into three lots of ten animals each. Those of the first group were totally hypophysectomized, in the second group only the *pars distalis* was extirpated and the third group was kept as control. These experiments took place during the month of September, at a room temperature of 20°C . The day after the operation, when the alteration in the skin is very slight, the water uptake was measured as described in the method.

The water uptake through the skin of the control toads was 1.4 ml per 100

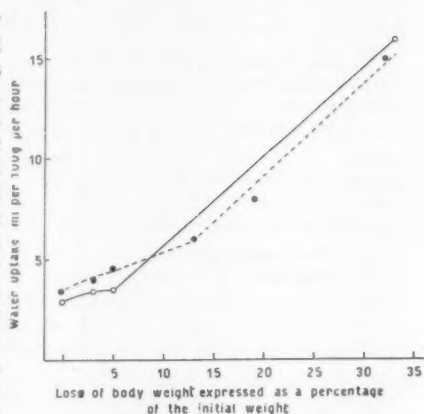


FIG. 4.—Relationship between the loss of body weight and water uptake in dead and living dehydrated toads. In the ordinate is represented the rate of water uptake in ml per 100 g of body weight, in one hour and in the abscissa the loss of body weight expressed as a percentage of the initial weight.

○ — Living dehydrated toads (9 animals)
 Dead dehydrated toads (4 animals)

g/hour ± 0.16 , in the hypophysectomized toads 2.5 ml per 100 g/hour ± 0.19 and in the adeno-hypophysectomized 2.2 ± 0.37 (table II).

The difference between the two first groups is significant ($t = 4.40$; for $P_{0.01}$, t is 2.78). But between the two groups of operated animals there is no significant difference ($t = 0.72$; for $P_{0.01}$, t is 2.78).

These toads were placed in a 1.15 M sucrose solution and in this case the water loss was the same in the three groups ($F = 3.02$; for $P_{0.05}$, F is 3.35). After this lapse of time the toads were replaced in water and again the water uptake was higher in the hypophysectomized than in the normal toads ($t = 3.24$; for $P_{0.01}$, t is 2.78). The water uptake in animals with extirpation of the *pars distalis* was similar to the

TABLE II

Effect of hypophysectomy and adeno-hypophysectomy on the passage of water through the toad's skin

Nº of animals	Group	Water uptake in normally hydrated toads, in water. ml per 100 g per hour	Water loss in 1.15 M sucrose solution. ml per 100 g per hour	Water uptake after dehydration in 1.15 M sucrose solution. ml per 100 g per hour
		Mean values S_E (*)	Mean values S_E	Mean values S_E
10	Controls	1.4 ± 0.15	2.9 ± 0.23	1.5 ± 0.18
10	Hypophysectomized	2.5 ± 0.19	4.3 ± 0.47	2.7 ± 0.32
10	Adeno-hypophysectomized	2.2 ± 0.37	3.7 ± 0.43	2.0 ± 0.31

(*) S_E Standard Error.

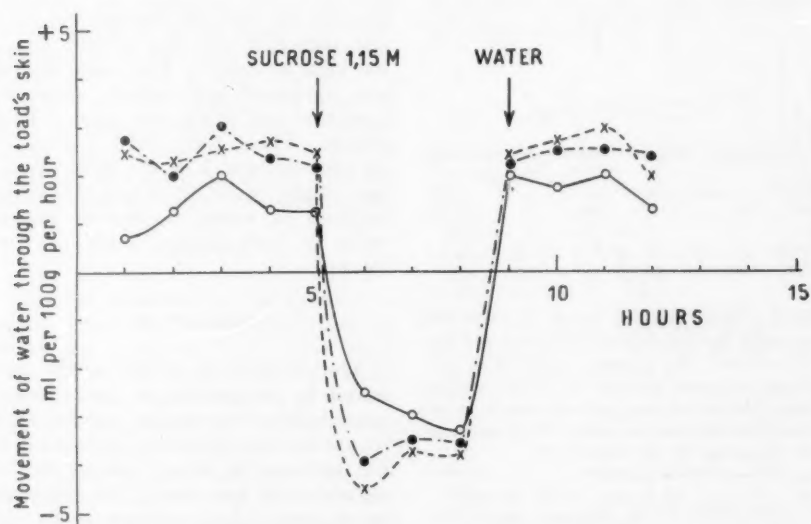


FIG. 5.—Water loss and uptake in normal hypophysectomized and adeno-hypophysectomized toads. The ordinate represents the movement of water through the toad's skin expressed in ml per 100 g of body weight, in one hour; the abscissa the time, in hours, after the beginning of the experiment.

o — Controls (14 animals)

x - - - - - Hypophysectomized (14 animals)

. Adeno-hypophysectomized (14 animals)

TABLE III

Effect of the section of the preoptic-hypophyseal tract on the passage of water through the toad's skin

Nº of animals	Group	Water uptake in normally hydrated toads, in water. ml per 100 g per hour	Water loss in 1.15 M sucrose solution. ml per 100 g per hour	Water uptake after dehydration in 1.15 M sucrose solution. ml per 100 g per hour
		Mean values S_E (*)	Mean values S_E	Mean values S_E
7	Controls	2.0 \pm 0.53	4.3 \pm 0.27	2.3 \pm 0.27
12	Section of the preoptic-hypophyseal tract	1.9 \pm 0.20	3.2 \pm 0.36	1.2 \pm 0.20

(*) S_E Standard Error.

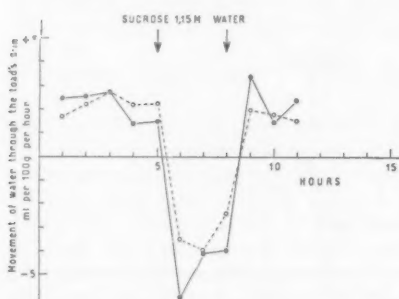


FIG. 6.—Water loss and uptake in toads with sectioned preoptic-hypophyseal tract and normal controls. The ordinate represents the movement of water through the toad's skin expressed in ml per 100 g of body weight, in one hour; the abscissa the time, in hours, after the beginning of the experiment.

● — Control
○ - - - - - Section of the preoptic-hypophyseal tract

hypophysectomized ones ($t = 1.59$; for $P_{0.01}$, t is 2.78) (table II and fig. 5).

Section of the preoptic hypophyseal tract.—During the month of September a group of recently caught male toads was divided in two lots. In the

first lot the preoptic-hypophyseal tract was sectioned and the second group was kept as control. The water uptake was measured one month after the operation and it was the same in both groups. Then they were placed in sucrose solution 1.15 M; both groups lost weight at the same rate and when replaced in water the uptake was similar in both groups (table III and fig. 6).

DISCUSSION

The increase in water uptake produced by vasopressin or toad's neuro-intermediate lobe extract, can be represented by the regression coefficient of the increase in water uptake on the logarithm of the dose. The regression coefficient of both extracts is not significantly different.

The similarity between the regression coefficients leads us to think that the neurointermediate lobe of the toad acts on the skin in a way similar to vasopressin. The toad's neurointermediate lobe seems to be more active on

the toad's skin than on the rat's kidney.

Dehydration produces an enormous increase in the water uptake. To reproduce the results found in these experiments, it would be necessary to inject one thousand units of vasopressin which is the equivalent of two thousand toad's neurohypophysis. (Uranga, 1957). This led us to think that this effect is due to the variation in osmotic pressure of the internal environment and not to neurohypophyseal hormones. This is confirmed by the fact that dead toads increase their water uptake at the same rate that the living toads.

Total hypophysectomy or removal of *pars distalis* produces an increase in the water uptake in the normally hydrated toads. When placed in 1.15 M sucrose solution and the operated and normal animals are replaced in water, the water uptake is again greater in hypophysectomized and adeno-hypophysectomized toads than in the controls.

The fact that animals with total or partial hypophysectomy have a similar water uptake, and that this is greater than in the controls, shows that the *pars distalis* decreases the water uptake.

SUMMARY

1) The injection of vasopressin or toad's *pars neuralis* or dehydration enhance the uptake of water by the toad's skin. This takes place specially during the first hour, the duration of the response being prolonged in accordance with the increase of the stimulus.

2) The toad's neurointermediate lobe seems to be more active on the water uptake by the toad's skin, than on rat's urine flow.

3) Dehydration provokes a marked

increase on the water uptake in dead or living toads. The increase is similar to that produced by the injection of one thousand units of vasopressin, equivalent to two thousand toad's neurohypophysis. Water uptake becomes normal after four hours, when the animals have recovered their initial weight, both in the dead and in the living toads.

4) Water uptake through the skin of dead or living toads is directly proportional to the loss of weight suffered by the animals.

5) The loss of water by the toad's skin increases with the osmotic pressure of a sucrose solution.

6) Total hypophysectomy or adeno-hypophysectomy produces an increase in the water uptake by the toad's skin.

7) The atrophy of the toad's neurohypophysis does not seem to enhance the water uptake.

REFERENCES

- ANDERSEN, B.; USSING, H. H.: *Acta physiol. scand.*, 1957, 39, 228.
 BRUNN, F.: *Z. ges. exp. Med.*, 1921, 25, 170.
 FUHRMAN, F.; USSING, H. H.: *J. cell. comp. Physiol.*, 1951, 38, 109.
 HOUSAY, B. A.; POTICK, D.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1929, 5, 66; *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1929, 101, 940.
 JORGENSEN, C. B.; WINGSTRAND, K. G.; ROSENKILDE, P.: *Endocrinology*, 1956, 59, 84.
 KOEFOED-JOHNSSEN, V.; USSING, H. H.: *Acta physiol. scand.*, 1953, 28, 60.
 NOVELLI, A.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1932, 8, 631; *C. R. Soc. Biol., Paris*, 1933, 112, 506.
 NOVELLI, A.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1936, 12, 163.
 STEWART, W. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1949, 157, 412.
 URANGA, J.: *Rev. Soc. argent. Biol.*, 1957, 33, 238.
 USSING, H. H.: *Proc. 7th Colston Research Soc. Symp.*, 1954.

PROCEEDINGS OF THE ARGENTINE SOCIETY OF BIOLOGY

(MENDOZA, ARGENTINA)

November 28th, 1959

Enzymatic destruction of substance V.
K. A. HALVORSEN, J. C. FASCILO, A. BINIA AND O. A. CARRETERO. (*Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina*).

Substance V, a bradykinin-like substance found in highly purified angiotensin preparations, is rapidly destroyed by blood-plasma and by different tissue-extracts.

The most active extract is the one obtained from kidney followed by those from spleen, liver, brain, red cells and plasma.

Cysteine (1 mg/ml) partly inhibits the action of 0.2 mg of kidney and 100 of plasma.

The action of kidney enzyme is maximal at pH 7 to 10, and persists on the alkaline side to pH 13, while its action on substance V and bradykinin is totally inhibited when the pH of the medium is kept below pH 6.

The optimum temperature for the action of kidney enzyme is between 35 y 50° C, but it is destroyed when temperature rises above 55° C.

On incubating the kidney extract 30 min at 37° C and pH 3.5 its action on bradykinin is lost, although its action on substance V is partly preserved.

Blood plasma incubated at pH 4.5 under the same conditions, loses its destructive effect on bradykinin, while its action on substance V is fully preserved.

Substance V could be distinguished from bradykinin through this procedure.

(CÓRDOBA, ARGENTINA)

June 1st, 1960

Glycemia, glucose release and uptake in liver regeneration of the "Bufo arenarum" Hensel. A. P. DALMASSO. (*Instituto de Fisiología "Prof. Dr. Oscar Orias", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Santa Rosa 1085, Córdoba, Argentina*).

Fifty toads *Bufo arenarum* Hensel weighing 95 to 155 g when just caught, were operated in Autumn and Winter, and fed on bovine liver.

Twenty-five days after partial hepatectomy, recuperation of the removed mass was almost complete. The blood sugar after 3, 6, 12 and 25 days of partial hepatectomy was slightly lower than in normal animals. Glucose liberated by isolated liver perfused with saline solution without glucose did not show differences from control livers.

Glycogenolysis was decreased when livers were perfused 12 to 25 days after operation, with solutions containing insulin 4 U/l. The regenerating liver perfused with glucosed physiologic solution (50 mg/100 ml) takes glucose in the same way as the normal one.

Elimination and retention of fluids in the "Bufo arenarum" Hensel after hypophysectomy. EMA DEL CARMEN CHIARAVIGLIO. (*Instituto de Fisiología "Prof. Dr. Oscar Orias", Facultad de*

Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Santa Rosa 1085, Córdoba, Argentina").

1) Hypophysectomized toads were overloaded with physiologic salt solution for Batrachia injected 2 ml per 100 g of weight every 5 minutes during 5 hours. Five, 10, 15, or 20 days after hypophysectomy it was found that elimination through all emunctory glands diminishes while the volume within the tissues was increased.

2) After the overload, the hypophysectomized toads eliminate the injected fluid more slowly than normal toads. In those injected 20 days after hypophysectomy the elimination of fluids, as well as mortality, decreased.

3) The ability of the hypophysectomized toad to retain fluids was shown not only in connection to the excessive quantities of injected water, but also when it was kept in an aqueous surrounding.

Glucose output of toad liver perfused by oxygenated Ringer alone or with glucose. I. FLORES. (*Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Fisiología "Prof. Dr. Oscar Orias", Santa Rosa 1085, Córdoba, Argentina*).

Three hundred and twenty five isolated livers of *Bufo arenarum* Hensel were divided into groups and perfused with a) different doses of glucose, b) oxygenated Ringer, c) oxygenated glucose solutions.

a) Glucose liberation by the isolated liver increases proportionally to the glucose concentration of the perfusion fluid when the offered dosis is reduced, and in a smaller degree when the dosis is high; in this case there is glucose absorption.

b) When the perfusion is performed with oxygenated glucose-free Ringer solution, then glucose liberation by the liver decreases by 47% comparing with the anaerobic conditions.

If glucose solutions are oxygenated, offered glucose is not absorbed by the liver.

Effects of time and oxygenation on urine formation through the isolated kidney of "Bufo arenarum" Hensel. F. A. MADOERY DE BONET. (*Instituto de*

Fisiología "Prof. Dr. Oscar Orias", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Santa Rosa 1085, Córdoba, Argentina).

Fifty seven perfusions were performed on isolated kidneys of *Bufo arenarum* Hensel from 36 to 140 g of weight, the effect of time and of oxygenated saline on urine formation was analyzed.

In perfusions through the renal artery and the renal portal vein together, or the renal artery alone, volumes of urine and of perfusion decrease gradually with time; urine reduction is more pronounced, and it does not depend only on the decrease of the offered flowing volume.

With oxygenated saline the flowing volume reduces slightly; urine formation decreases less than using saline alone.

Oxygenation is more effective when perfusion is made only through the artery.

(BUENOS AIRES, ARGENTINA)

June 2nd, 1960

Cytology of the pancreas in the snake "Xenodon merremii". ADOLFO F. CARDEZA. (*Instituto de Biología y Medicina Experimental, Obligado 2490, Buenos Aires*).

Light and electron-microscopic studies of the pancreas of the snake *Xenodon merremii* were carried out.

The islets of Langerhans in these species are concentrated at the perisplenic portion of the pancreas. The islets have irregular shape and their largest diameter vary between 300 to 500 micra although they can even measure up to 1500 micra.

The islets bear an intimal relationship to the small secretory ducts and to the acini; there are no net limits between the exocrine and the endocrine tissue.

Three types of cells can be observed with the light-microscope and special stains: alpha, beta and delta cells. Alpha and beta cells exist in equivalent proportions; delta cells amount to 5 to 10 per cent of the islets population.

With the electron microscope also three

types of cells can be distinguished: the *alpha* cells have secretory granules with great electronic density and variable size, a vesicular type of ergastoplasm and scarce mitochondria; the *beta* cells show secretory granules of medium density limited by a peripheral membrane and a granular type of ergastoplasm; the *delta* cells show granules of intermediate density and few developed organelles.

Study of the distribution of radioactive sodium in the adrenalectomized rat. S. A. D'AGOSTINO. (*Instituto de Biología y Medicina Experimental, Obligado 2490 y Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires*).

1) Sodium and thiocyanate spaces were determined in three groups of rats with chronic adrenal insufficiency: a) controls; b) injected with aldosterone, and, c) injected with hydrocortisone. An increase in the sodium space was observed in the three groups under study as compared with normal rats, the one with aldosterone being the highest. The thiocyanate space showed no significant difference within the three groups, nor between them and normal rats.

2) An increase in sodium uptake by the liver of adrenalectomized animals was observed. This increase could be prevented by hydrocortisone, but not by aldosterone.

3) It was observed that, while aldosterone increased the sodium uptake by striated muscle, hydrocortisone had the opposite effect. No significant differences were found between the striated muscles of normal and adrenalectomized rats.

4) A diminution of sodium uptake by the spleen of adrenalectomized rats treated with hydrocortisone was observed.

5) No significant differences were observed in sodium uptake within the kidneys of the three groups, nor between them and the kidneys of normal rats.

Presence of thyroid compounds in the plasma of the toad "Bufo arenarum" Hensel. A. O. DONOSO. (*Instituto de Biología y Medicina Experimental, Obligado 2490, Buenos Aires*).

The presence of thyroxine and other unidentified compounds, in the plasma of toads, was

demonstrated through paper chromatography and autoradiography.

Vaginal threshold in the hypophysectomized - adrenalectomized - thyroidectomized rat. R. NALLAR. (*Instituto de Biología y Medicina Experimental, Obligado 2490, Buenos Aires*).

1) Hypophysectomy in spayed rats decreases the threshold of the vagina to subliminal doses of estradiol benzoate.

2) A similar effect was observed when bilateral adrenalectomy was performed.

3) Iodothyroidectomy increases the threshold of the vagina to estradiol benzoate.

Differential influence of reserpine and cocaine on the vascular effects of sympathico-mimetic amines and acetylcholine. H. C. SABELLI. (*Buenos Aires*).

In the hind legs of rats and in Jackson's toad preparation, a previous treatment with reserpine, has a potentiating effect on vasoconstriction obtained by norepinephrine and naphazoline, while it also potentiates the vasodilatation induced by isopropyl-norepinephrine, and antagonizes the vasoconstrictor action of d-1-amphetamine, d-amphetamine, acetylcholine, ephedrine and mephentermine. Sometimes, there is an inversion of ephedrine effect while mephentermine vasoconstriction is always reverted. The effects of epinephrine, phenylephrine and cyclopentamine were not changed.

The influences of a previous treatment with cocaine on the effect of phenylephrine, naphazoline, cyclopentamine, isopropyl-norepinephrine and ephedrine were studied and the results were similar.

Action of metal binding agents on aldehyde dehydrogenases. M. N. SCHWARCZ AND A. O. M. STOPPANI. (*Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina*).

The action of metalbinding agents has been studied on DPN and TPN-specific aldehyde dehydrogenases of yeast, and liver aldehyde dehydrogenase. The three enzymes are significantly inhibited though in different extent by 1,10 phenanthroline, 8-hydroxyqui-

noline, diethyldithiocarbamate and cupferron. The DPN-specific aldehyde dehydrogenase of yeast is scarcely sensitive to cupferron and the TPN specific enzyme is not inhibited by

8-hydroxyquinoline. In the absence of cysteine yeast DPN-linked aldehyde dehydrogenase is activated by 1,10-phenanthroline diethyldithiocarbamate and 8-hydroxyquinoline.

INDICE

AUTORES

ARITBOL, H., Pattini, R. E., Salvador, J.: "In vitro" action of amphotericin B on the "Trypanosoma cruzi"	198
ALANIS, J., Mandoki, J. J., Pilar, G.: The functional discontinuities of the auriculoventricu- lar node	96
ALVAREZ BUYLLA, R., Carrasco-Zanini, J.: A conditioned reflex which reproduces the hy- poglycemic effect of insulin	153
AMIEL, J. L.: Ver Roncoroni, A. J. y Col. ..	241
ANTUNES, J.: Ver Covián, M. R.	147
ANTUNES-RODRIGUES, J.: Ver Covián, M. R.	17
ARGONZ, J. J.: Salivary glands in hypophy- sectomized dogs	197
ARMENGOL, V.: Ver Douglas, R. C. y Col. ..	205
ASTRADA, J. J.: Influence of ph and toxics on imbibition and release of spermatozoa in the testicle of the toad	197
BADANO, B. N.: Ver Villamil, M. F. y Col.	68
BASILIO, C., Prajoux, V., Cabello, J.: Argi- nasa de la sangre y del hígado en ratas in- toxicaadas con tetracloruro de carbono	159
BRAUN MENÉNDEZ, E., Penhos, J. C.: Sexual hormones and renal hypertension	6
BRAUN MENÉNDEZ, E.: Ver Scornick, O. A. y Col.	64
BENITEZ ALBANES, D.: Ver López Mendo- za, E.	228
BERCOVICH, A. V., Candiotti, A., Martin, A., Nowotny, E.: Titration of total neutral 17-ke- tosteroids in urine	149
BINIA, A.: Ver Halvorsen, K. A. y Col.	258
BINIA, A.: Ver Fasciolo, J. C. y Col.	23
BOTTURA, C., Ferrari, I.: A simplified method for the study of chromosomes in man	147
BOXACA, M.: Ver Parodi, A. S. y Col.	150
BRIGNONE, J. A.: Ver Stoppani, A. O. M. y Col.	196
BRIGNONE, C. C. de: Ver Stoppani, A. O. M. y Col.	196
BUR, G. E.: Ver Moguilevsky, J. A. y Col. ..	52
BUR, G. E., Montuori, E., Korompay, A.: Ac- tion of some synthetic gestagens on the ova segmentation in the rat	198
BUR, G. E.: Ver Montuori, E. y Col.	198
BUR, G. E.: Ver Trivelloni, J. C. y Col.	194
BURGOS, M. H.: Contribution to the study of the basal membrane of human seminal tubes	196
CABELLO, J.: Ver Basilio y Col.	159
CABUT, M.: Ver Fasciolo, J. C. y Col.	150
CALDEYRO-BARCIA, R.: Ver Fielitz y Col. ...	201
CANDIOTTI, A.: Ver Bercovich, A. V. y Col.	149
CANDIOTTI, A., Martin, A., Nowotny, E.: Ex- cretion of total neutral 17-ketosteroids in nor- mal adults	149
CAPMOURTERES, E.: Ver Talesnik, S.	197
CARDEZA, A. F.: Cytology of the pancreas in the snake "Xenodon merremii"	259
CARDEZA, A. F.: Ver Corral Saleta, J. M. de y Col.	195
CARDINI, C. E.: Ver Leloir, L. F.	195
CARRASCO-ZANINI, J.: Ver Alvarez-Buylla, R.	153
CARRETERO, O. A.: Ver Halvorsen, K. A. y Col.	258
CASTRO, A.: Ver Mancini, R. E. y Col.	194

CERELJIDO, M.: A study on early post-ne- phrectomy changes of the remaining kidney in dogs	11
CHIARAVIGLIO, E. del C.: Elimination and retention of fluids in the "Bufo arenarum" Hensel after hypophysectomy	258
CORRAL SALETA, J. M. de, Penhos, J. C., Cardeza, A. F.: Diabetogenic and antidiabeto- genic action of triamcinolone and dexametha- sone	195
COVIAN, M. R., Antunes, J.: The growth of hair in hemidecorticate rats	147
COVIAN, M. R., Antunes-Rodrigues, J.: Hair growth in hemidecorticate rats	17
COVIAN, M. R.: Eduardo Braun Menéndez (In memoriam)	3
D'AGOSTINO, S. A.: Study of radioactive so- dium distribution in the normal rat	198
D'AGOSTINO, S. A.: Study of the distribution of radioactive sodium in the adrenalectomized rat	260
DALMASO, A. P.: Liver in regeneration and glycemia and its capacity to glucose release and uptake in the "Bufo arenarum" Hensel de BONET, F. A. M.: Effects of time and oxygenation on urine formation through the isolated kidney of "Bufo arenarum" Hensel	258
DAVIDSON, O. W.: Ver Mancini, R. E. y Col.	259
DEIS, R. P.: Influence of sexual hormones in the concentration of oxytocin in the neuro- hypophysis	194
DE LA RIVA, I. J.: Ver Villamil, M. F. y Col.	196
DELLACHA, J. M.: Ver Mancini, R. E. y Col.	68
DONOSO, A. O.: Ver Trivelloni, J. C. y Col. ...	194
DONOSO, A. O.: Studies on Toad's isolated tis- sue metabolism. Action of thyroid hormones	151
DONOSO, A. O.: Presence of thyroid com- pounds in the plasma of the toad "Bufo arenarum" Hensel	260
DOUGLAS, R. C., Armengol, V., Talesnik, J.: Influence of cardiac activity on coronary flow control	205
DOUGLAS, C., Talesnik, J.: Direct and indirect coronary reactions due to different vasoactive factors	217
EPPER, C. E.: Ver Housay, A. B. y Col.	171
ERENFRYD, A. N.: Ver Moguilevsky, J. A. y Col.	52
ERLIJ, D.: Ver González Serratos, H.	114
FASCILOLO, J. C.: Ver Halvorsen, K. A. y Col.	258
FASCILOLO, J. C., Cabut, M., Jimena, A.: Ef- fect of hydrocortisone and desoxycorticosterone in partially nephrectomized rats drinking NaCl and KCl solutions	150
FASCILOLO, J. C., Halvorsen, K. A., Binia, A., Heiz, J. E.: Angiotensin, Bradykinin and substance "V"	23
FELS, E., Foglia, V. G.: E. factor hipofisario en la tumorigénesis experimental del ovario ..	28
FERRARI, I.: Ver Bottura, C.	147
FERNANDEZ, F. O.: Ver Sottano, E. Y. y Col.	195
FERNANDEZ-GIMENO, M. A., Lacuara, J. L., Gimeno, A. L., Lema, B., Malinow, M. R.: Effect of ascorbic acid on experimental athe- rosclerosis in the chicken	168
FIELITZ, C. A., González Panizza, V. H., Cal- deyro-Barcia, R.: Effect of low concentrations	

of oxytocin on the uterine response to electrical stimulation	201
FIORINI, H.: Ver Mancini, R. E. y Col.	151
FIORINI, H.: Ver Mancini, R. E. y Col.	151
FLORES, I.: Glucose output of toad liver perfused by oxygenated Ringer alone or with glucose	259
FLORES, I.: Glucose release in the isolated liver of "Bufo arenarum hensel"	149
FOGLIA, V. G.: Ver Fels, E.	28
GARCIA RAMOS, J.: On the integration of respiratory movements III. The fifth nerve afferents	104
GARRIDO, C. M.: Some histological and histochemical modifications of adrenal cortex in rats under intense cold	197
GARRIDO, C. M.: Thyroid and resistance to cold	194
GARZON, M.: Ver Parodi, A. S. y Col.	150
GIMENO, A. L.: Ver Fernández-Gimeno, M. A. y Col.	168
GÓMEZ, C.: Ver Mancini, R. E. y Col.	194
GONZALEZ PANIZZA, V. H.: Ver Fielitz, C. A. y Col.	201
GONZALEZ SERRATOS, H., Eriij, D.: Algunas características del reflejo depresor de origen coronario	114
GUERRERO, L. B. de: Ver Parodi, A. S. y Col.	150
HALVORSEN, K. A.: Ver Fasciolo, J. C. y Col.	23
HALVORSEN, K. A., Fasciolo, J. C., Binia, A., Carretero, O. A.: Enzymatic destruction of substance "VP"	258
HOUSSEY, B. A.: Eduardo Braun Menéndez (In memoriam)	1
HOUSSEY, A. B., Epper, C. E., Sauer, E. L., Morale, A.: Antagonism between thyroid and gonads upon the hair cycle in C3H/Ba mice	171
ITOIZ, J. E.: Ver Fasciolo, J. C. y Col.	23
JIMENA, A.: Ver Fasciolo, J. C. y Col.	150
KOROMPAY, A.: Ver Bur y Col.	198
KOROMPAY, A.: Ver Montuori, E. y Col.	198
KRIEGER, E. M.: Hypothalamic blood pressure responses in hypothermic rats	31
LACUARA, J. L.: Ver Fernández-Gimeno, M. A. y Col.	168
LARA, F. J. S.: Lactate oxidation by cell-free extracts from propionibacterium pentosaceum	148
LELOIR, L. F., Cardini, C. E.: Recientes progresos en el conocimiento del metabolismo del glucógeno	41
LEMA, B.: Ver Fernández-Gimeno, M. A. y Col.	168
LEVIN, E., Levin, R. W. de: Amylase in the Toad	152
LEVIN, E., Levin, R. W. de: Relationship between glycemia and blood amylase in the toad	152
LEVIN, R. W. de: Ver Levin, E.	152
LEVIN, R. W. de: Ver Levin, E.	152
LISSAC, J.: Ver Roncoroni, A. J. y Col.	241
LÓPEZ MENDOZA, E., Benítez Albanes, D.: Factores que modifican el flujo coronario medio en el corazón aislado de perro	228
LOZZIO, B. B., Royer, M.: Action of histaminase (diamino-oxidase) on the gastric secretion by histamine in the dog	196
MUNTAABSKI, M. N.: Ver Paladini, A. C.	58
NALLAR, R.: Vaginal threshold to estradiol benzoate	151
NALLAR, R.: Vaginal threshold in the hypophysectomized-adrenalectomized-thyroidectomized rat	260
NARBAITZ, R.: Histophysiological observations on the reproduction of "clona intestinalis"	198
NAVARRO, G. M.: Respuesta emocional condicionada y drogas psicótropas	122
NIJENSOHN, C. M.: Ver Villamil, M. F. y Col.	68
NOTICE TO AUTHORS	93
NOWOTNY, E.: Ver Berecovich, A. V. y Col.	149
NOWOTNY, E.: Ver Candiotti, A. y Col.	149
ONDARZA, R. N.: Free nucleotides in normal and leukemic blood cells	129
PALADINI, A. C.: Ver Scornic, O. A. y Col.	64
PALADINI, A. C., Muntaabski, M. N.: Production of a pepsin-like substance with toad plasma	58
PARODI, A. S., Mettler, N., Boxaca, M., Guerrero, L. B. de., Garzón, F.: Antigenic relationship between hemorrhagic fever virus in the province of Buenos Aires and spring-summer russian encephalitis	150
PASQUALINI, J. R.: Formas de conjugación de los corticosteroides urinarios	135
PATTINI, R. E.: Ver Abitbol, H. y Col.	198
PENHOS, J. C.: Ver Braun Menéndez, E.	6
PENHOS, J. C.: Ver Corral Saleta, J. M. de y Col.	195
PERASSI, N. I.: Glycemia in "Bufo paracnemis" and glucose release by the liver	150
PEREIRA BARRETTO, M., Zago, H. F.: Studies on technique: using single solution stains for intestinal protozoa	147
PILAR, G.: Ver Alanís, J. y Col.	96
POCICALO, J. J.: Ver Roncoroni, A. J. y Col.	241
PRAJOUX, V.: Ver Basilio y Col.	159
RATHE, G.: Hemoglobin study in residents at 4515 m above sea level	195
RIET CORREA, P.: Ver Marques, M.	195
RODRIGUEZ, E. M.: Neurosecretory material in ganglionic cells of the trigeminal in the rat	150
RONCORONI, A. J., Pocicaló, J. J., Lissac, J., Amiel, J. L.: Reponses respiratoires du chien a l'hyperloose metabolique aiguë	241
ROYER, M.: Ver Lozzio, B. B.	196
SABELLI, H. C.: Differential influence of reserpine and cocaine on the vascular effects of sympathico-mimetic amines and acetylcholine	260
SALVADOR, J.: Ver Abitbol, H. y Col.	198
SAUER, E. L.: Ver Houssey, A. B. y Col.	171
SCAHO, J. L.: Erythropoietic activity of urinary extract of high altitude residents	197
SCORNIK, O. A., Paladini, A. C., Braun Menéndez, E.: Further improvements on a method for the estimation of angiotensin in blood	64
SCHWARCZ, M. N., Stoppani, O. M.: Action of metal binding agents on aldehyde dehydrogenases	260
STEIN, E.: Ver Mancini, R. E. y Col.	151
STEIN, E.: Ver Mancini, R. E. y Col.	151
SOTTANO, E. Y., Fernández, F. O., Zangheri, E. O., Suárez, J. R. E.: Normal hematological values in young residents in Mendoza (747 m above sea level)	195
STOPPANI, O. M.: Ver Schwarcz, M. N.	260
STOPPANI, A. O. M., Brignone, J. A., Brignone, C. C. de: Action of stilboestrol on DPNH-oxidase and succinoxidase	196
SUÁREZ, J. R. E.: Ver Sottano, E. Y. y Col.	195
TALEISNIK, S., Capmouteres, E.: Influence of neurohypophyseal hormones on the water excretion through the toad's kidney	197
TALESNIK, J.: Ver Douglas, C.	217
TALESNIK, J.: Ver Douglas, R. C. y Col.	205
TAQUINI, A. C.: Ver Villamil, M. F. y Col.	68
TORRES, H. N.: Ver Mogulevsky, J. A. y Col.	52
TORRES, H. N., Malinow, M. R., Mirochnik, L.: Influence of the gonads on blood clotting factors	143
TRIVELLONI, J. C., Donoso, A. O., Bur, G. E.: Iodothyroidectomy in the toad	194
URANGA, J.: Water uptake through the toad's skin	257
VILLAR, O.: Ver Mancini, R. E. y Col.	151
VILLAR, O.: Ver Mancini, R. E. y Col.	194
VILLAMIL, M. F., Nijensohn, C. M., de la Riva, I. J., Badano, B. N., Taquini, A. C.: Water and solute excretion in chronic renal failure. The influence of postural changes	68
ZADUNAIKSKY, J. A.: Thyroid gland and hypertension	83
ZAGO, H. F.: Ver Pereira Barreto, M.	147
ZANGHERI, E. O.: Ver Sottano, E. Y. y Col.	195

MATERIAS

Acetylcholine, vascular effect after reserpine	260
Adrenal cortex modifications by cold	197
Adrenalectomy, sodium distribution	260

Adrenalectomy, vaginal threshold	260	Kidney, urine during perfusion	259
Alcalose, reponses respiratoires	241	Lactate, oxidation, bacterial	148
Aldehyde dehydrogenases, metal binding agents	260	Leukemic cells, nucleotides	129
Amphotericin on <i>Trypanosoma cruzi</i>	198	Liver, diuretic factor	178
Amylase and glycemia in toad	152	Liver, glucose release in toad <i>Bufo paracnemis</i>	150
Amylasemia, toad	152	Liver, glucose output	258
Angiotensin	23	Liver, release glucose in toad <i>Bufo arenarum</i>	149
Angiotensin, estimation in Blood	64	Mendoza, hematological values	195
Antitelaic and antidiaphtheria vaccine	152	Neurohypophysis	196
Arginase, sangre e hígado, CCl ₄	159	Neurohypophyseal hormones, toad kidney water excretion	197
Ascorbic acid, on chicken atherosclerosis	168	Neurosecretion, rat trigeminus	150
Atherosclerosis, effect ascorbic acid	168	Notice to authors	93
Auriculoventricular, node	168	Nucleotides, leukemic cells	129
Bradykinin	23	Orinase on turtle glycemia	195
Braun Menéndez, E. (In memoriam)	1	Ovario, hipófisis y tumorigénesis	28
Braun Menéndez, E. (In memoriam)	3	Oxytocin in neurohypophysis, influence of sexual hormones	196
Blood clotting, gonads	143	Oxytocin, uterus response	201
Chicken, atherosclerosis	168	Páncreas <i>Xenodon merremii</i> , citología	259
Chromosomes in man	147	Pepsinensin, toad plasma	58
<i>Ciona intestinalis</i> reproduction, cytology	198	Pregnancy, action of gestagens	198
Cold, adrenal cortex modifications	197	<i>Phrynosoma hilarii</i> , orinase	195
Cold, resistance, thyroid	194	Proceedings Argent. Soc. Biol.	149
Condicionada, respuesta, drogas psicotrópicas	122	Proceedings Argent. Soc. Biol.	194
Conditioned, reflex hypoglycemia	153	Proceedings Argent. Soc. Biol.	258
Connective tissue, fluorescent serum protein	194	Proceedings Soc. Biol. Ribeirão Preto (Brasil)	147
Connective tissue, postnatal development	151	Protozoa, intestinals, stains	147
Coronaria, reflejo depresor	114	Reflejo depresor coronario	114
Coronarias, flujo medio	228	Reserpine, vascular effects of sympathicomimetic amines	260
Coronary flow, cardiac activity	205	Respiratory movements, fifth nerve	104
Coronary reactions, vasoactive factors	217	Respuesta condicionada, drogas psicotrópicas	122
Corticoideis, excretion water Na, K	135	Salivary glands in hypophysectomized dogs	197
Corticoids, excretion water Na, K	150	Sexual hormones	196
Decortication, hair growth	17	Skin, connective tissue development	151
DPNH-oxidase and succinoxidase, stilboestrol	196	Skin development, fixation of S ³⁵ , adenin —C ¹⁴ , and methionine —S ³⁵	151
Dexamethasone, diabetogenic and antidiabetogenic	195	Sodium, radioactive, distribution in rat	198
Diabetogenic and antidiabetogenic action, Triamcinolone, Dexamethasone	195	Sodium, radioactive after adrenalectomy	260
Diuretic, liver factor	178	Spermatozoa release in toads	197
Estradiol, ácido ascórbico de glándulas endocrinas	52	Stilboestrol on DPNH-oxidase and succinoxidase	196
Estradiol(vaginal threshold	151	Substancia "V", destrucción	23
Erythropoietic urine activity in high altitude	197	Substancia "V", destrucción	258
Gestagens on pregnancy	198	Testicle, basal membrane of tubules	196
Gestagens on ova segmentation	198	Testicle, spermatozoa release in toads	197
Glucógeno, formación	41	Thyroid, cold resistance	194
Glucose, output of toad liver	259	Thyroid hormones on metabolism toad tissues <i>in vitro</i>	151
Hair, cycle, thyroid and gonads action	171	Thyroid, hormones in toad plasma	260
Hair, growth, decortication	17	Thyroid, hypertension	83
Hair, growth, hemidecortication	147	Thyroidectomy, Toad	194
Hematological values in Mendoza	195	Thyroidectomy, vaginal threshold	260
Hemidecortication, Hair growth	147	Toad, amyiasemia	152
Hemoglobin study in residents at 4515 m above sea level	195	Toad, Iodothyroidectomy	194
Hemorrhagic fever virus	196	Toad, kidney	259
Hemorrhagic, fever virus, identity	150	Toad, metabolism tissues and thyroid	151
Hígado, regeneración, glucemia y glucogenolisis	258	Toads, spermatozoa release	197
High altitude, urine erythropoietic activity	197	Toad, thyroid hormones in plasma	260
Histamine secretion, histaminase	196	Triamcinolone, diabetogenic and antidiabetogenic	195
Histaminase on histamine gastric secretion	196	<i>Trypanosoma cruzi</i> , action of Amphotericin	198
Hypertension, renal, sexual hormones	6	Tumorigénesis, ovario, hipófisis	28
Hypophysectomy, vaginal threshold	260	Turtle, orinase	195
Hypophysectomy, water retention	258	Uterus, oxytocin and excitability	201
Hypophysectomized dogs, salivary glands	197	Vaginal, threshold, estradiol	151
Hypothalamus, hypothermia	31	Vaginal, threshold, action of endocrines	260
Hypothermia, hypothalamus and blood pressure	31	Virus, epidemic hemorrhagic fever	196
Insulin, conditioned hypoglycemia	153	Virus, hemorrhagic fever	150
Iodothyroidectomy, toad	194	Water and solute excretion, postural changes	68
17-Ketosteroids, titration in urine	149	Water excretion, neurohypophyseal hormones	197
17-Ketosteroids, in adults urine	149	Water retention, hypophysectomy	258
Kidney, changes po-t-nephrectomy	11	Water uptake through the toad's skin	257
Kidney, neurohypophyseal hormones in toad	197		

una obra maestra del progreso antibiótico...



actividad antibiótica mucho mayor

LEDERMICINA (demetilclortetraciclina Lederle) posee de 2 a 4 veces, la actividad de la tetraciclina contra los organismos susceptibles. Proporciona niveles significativamente más elevados de actividad sérica.



con dosis antibióticas mucho menores

LEDERMICINA revela la proporción más elevada de nivel prolongado de actividad respecto a su ingestión diaria en miligramos. La disminución de antibiótico ingerido hace que disminuyan las probabilidades de efectos adversos en la mucosa intestinal o los de la interacción con el contenido gastrointestinal.



ataque antimicrobiano máximo y sostenido

El alto nivel de actividad de **LEDERMICINA** se mantiene constante todo el tiempo que dura el tratamiento, merced a su mayor estabilidad en los líquidos orgánicos, resistencia a la degradación y lenta excreción renal.

y con

“un día
más”



de actividad para proteger contra la recidiva

LEDERMICINA mantiene su actividad durante uno o dos días después de suspenderse la dosificación. Da muestras de extraordinaria eficacia y seguridad contra la recidiva de la infección primaria o de invasiones bacterianas secundarias - dos factores que, a menudo, se asemejan a “problema de resistencia”.

Presentación:

Frascos de 8 y 16 cápsulas de 150 mg.

nueva y exclusiva

LEDERMICINA

Demetilclortetraciclina Lederle

LABORATORIOS LEDERLE

División de CYANAMID DE ARGENTINA S. A.

CHACABAS 8021/63 • TEL. 73-7031 • BUENOS AIRES



Como suplemento protídico más concentrado
para las dietas hiperprotídicas

SECALBUM

KASDORF

CASEINATO DIETETICO FORTIFICADO

el único que aporta

10 % más de triptófano, 5 % más de metionina, 50 % más de cistina
que el caseinato de calcio común,
cumpliendo en forma óptima la ley del mínimo.

Además está fortificado con glicocola y vitamina C
como factores de metabolización.

Mayor efecto citoplástico-reparador - Mayor acción órganoprotectora.

Sabor agradable, perfecta solubilidad, resistencia a la ebullición
y preparación culinaria variada.

Dosis: Lactantes hasta 40 g por día; niños y adultos hasta 100 g y más por día (1-4 g
diarios por kilo de peso).

Envases de 100 y 200 g

Como complemento glucídico mejor asimilable

que protege contra las carencias

NUTROSE

KASDORF

Azúcar dietético

dextrosa enriquecida con minerales y vitaminas

Dosis: 30-50 g por día

Envases de 400 g



...y siempre sobre la base de
las investigaciones más recientes.



señala el progreso

en

la terapia

córticosteroide

DEXAMETONA

dexametasona

- ACCION ANTIINFLAMATORIA MAYOR

Aproximadamente 6 veces mayor que la de la prednisolona y 30 veces más activo que la hidrocortisona

- EFECTOS MINERALOCORTICOIDES MINIMOS

Retención de agua y sodio o pérdida de potasio, imperceptibles con las dosis terapéuticas

- REACCIONES SECUNDARIAS INDESEABLES NOTABLEMENTE REDUCIDAS

Debilidad muscular, pérdida de peso, etc., no se producen con Dexametona

- ACCION DIABETOGENICA PRACTICAMENTE AUSENTE

No se han observado hiperglicemia o glicosuria ni aumento de la insulina requerida en los diabéticos

DEXAMETONA Comprimidos de 0,375 mg y 0,75 mg.

Fascos de 10 y 20.



SCHERING CORPORATION U.S.A.

*Marca de fábrica

*Representantes en Argentina,
ESSEX (ARGENTINA) S.A.I.C.*

DR-54-J-Arg

Bartolomé Mitre 2225, Buenos Aires.

APARECIO

ELEMENTOS DE FISIOLOGIA HUMANA

(The Living Body)

por

C. H. BEST y N. B. TAYLOR

Traducción de los doctores Samuel Middleton, Bjorn Holmgren y Daisy Benítez del Instituto de Fisiología de la Universidad de Chile.

La traducción al castellano de la 4ª edición inglesa de este importante texto satisface una imperiosa necesidad de la educación biológica en los países de habla española y será de gran provecho para la introducción al estudio de la fisiología. El libro consta de 744 páginas, 447 figuras y 16 láminas en colores. Incluye además un índice analítico de materias.

DISTRIBUYE:

EDITORIAL UNIVERSITARIA, S. A.
RICARDO SANTA CRUZ 747
CASILLA 10220
SANTIAGO DE CHILE

PRECIOS:

RÚSTICA US\$ 11
EMPASTADO EN TELA US\$ 14

ANTIBIOTICOS

Intolerancia
Modificaciones perjudiciales de la flora
microbiana
Bacterioresistencia
Accidentes de la antibióticoterapia

EVITELOS...

Elija el antibiótico adecuado determinando el **ANTIBIOGRAMA** con los discos bacteriológicos.

DIAMED

**SEGUROS
CONSTANTES
ECONOMICOS**

Unicos distribuidores:

Polymetron S. R. L.

Jujuy 299
Bs. As.

"Dr. Theodor Schuchardt" München - Alemania

Reactivos Orgánicos - Aminoácidos - Carbohidratos - Substratos para determinación de enzimas - Acidos nucleicos - Indicadores - Hormonas - Esteroides.

REGLAMENTO DE PUBLICACION

ACTA PHYSIOLOGICA LATINOAMERICANA publica artículos originales inéditos o que hayan sido publicados previamente en forma parcial.

Los trabajos deben ser enviados **POR DUPLICADO** al Editor Jefe, Dr. Bernardo A. Houssay, Obligado 2490, Buenos Aires, Argentina. La revista no se responsabiliza por los daños sufridos por el manuscrito o por su pérdida. Se recomienda a los autores conservar una copia completa de los trabajos que envíen por correo.

Preparación de los trabajos: Deberán ser escritos a máquina en papel tamaño carta, no transparente, a doble espacio y con amplio margen. Las ilustraciones deberán estar numeradas (fig. 1, fig. 2, etcétera), y llevar al pie una leyenda clara y concisa. Las fotografías hechas en papel brillante, nítidas. Los gráficos y diagramas, dibujados con tinta china sobre fondo blanco, listos para reproducir.

Se publicarán trabajos escritos en castellano, portugués, francés o inglés. Los que estén escritos en castellano o portugués deberán contener al final un resumen en inglés.

Las citas bibliográficas se harán en el texto mediante números [por ej.: algunos autores (¹, ²) y en especial Jones (³)] o autores y año [por ej.: (Breslau, 1919)]. Al final del trabajo la bibliografía se ordenará alfabéticamente y con numeración progresiva, en el primer supuesto, y alfabéticamente en el segundo. Para las abreviaturas de las revistas, etc., se seguirán las recomendaciones del World List of Scientific Periodicals. La disposición de tales citas debe ajustarse a los ejemplos siguientes:

- (1) HOUSSEY, B. A., LEWIS, J. T., ORFAS, O., BRAUN MENÉNDEZ, E., HUG, E., FOGELIA, V. G., LALOUE, L. F.: *Fisiología Humana*, 3ª edición, El Ateneo, Buenos Aires 1954.
- (2) WHITTEMBURY, G., RAMÍREZ, M., FERNÁNDEZ, J., MONGE, C.: *Acta physiol. lat.-amer.*, 1955, 5, 117.

De acuerdo con el carácter del artículo (artículo de conjunto o comunicación original) constará o no el título completo de los trabajos en la bibliografía.

Se recomienda a los autores consultar las instrucciones aparecidas en ACTA PHYSIOLOGICA LATINOAMERICANA, 1960, N° 2, o solicitar un apartado a la Administradora: Srta. Josefina Yanguas, Obligado 2490, Buenos Aires, Argentina.

Las medidas y símbolos deben expresarse de acuerdo con las recomendaciones de la Comisión de Símbolos, Unidades y Nomenclatura de la Unión Internacional de Física, aprobados en Amsterdam, en junio de 1948 (*Scienc. e Incest.*, 1949, 5, 433).

SE EXPONEN A CONTINUACION ALGUNAS ABBREVIATURAS COMUNES

	Castellano	Inglés		Castellano	Inglés
metro	m	m	litro	l	l
centímetro	cm	cm	centímetro cúbico	cm ³	cc
milímetro	mm	mm	mililitro	ml	ml
micrón	μ	μ	kilogramo	kg	kg
milímicrón	mμ	mμ	gramo	g	gm
Angström	Å	Å	miligramo	mg	mg
microgramo	μg	μg	miliequivalente	mEq	mEq
hora	h	hr	Curie	c	c
minuto	m	Min	Millicurie	mc	mc
segundo	s	sec	Microcurie	μC	μC
milisegundo	ms	msec	por ciento	%	%

Para evitar la confusión derivada de la notación decimal diferente según los países, se adopta el punto decimal y se suprime toda notación entre millares sustituyéndose por un espacio: 10 000 (no 10.000 ni 10,000) —0.90 (no 0.90).

Corrección de pruebas: Una de las pruebas de imprenta será remitida a los autores, quienes deberán devolverlas corregidas, dentro de las 48 horas subsiguientes a su recepción. Las modificaciones fundamentales en la corrección de las pruebas en desacuerdo con los originales no serán tomadas en cuenta.

Pedido de apartados: Los autores que desean apartados deben solicitarlos al devolver las pruebas de imprenta. El costo de los mismos correrá por cuenta del autor.

